T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRONİK SOSYAL İZOLASYONA MARUZ KALAN ADÖLESAN ERKEK SIÇANLARDA GÖNÜLLÜ VE GÖNÜLSÜZ EGZERSİZİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR, ANKSİYETE VE BEYİNDEKİ NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİSİ

AYÇA ARSLANKIRAN

ORCID: 0000-0002-2595-6573

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Fizyoloji Yüksek Lisans Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR

HAZİRAN 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2020970037

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRONİK SOSYAL İZOLASYONA MARUZ KALAN ADÖLESAN ERKEK SIÇANLARDA GÖNÜLLÜ VE GÖNÜLSÜZ EGZERSİZİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR, ANKSİYETE VE BEYİNDEKİ NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİSİ

AYÇA ARSLANKIRAN

ORCID: 0000-0002-2595-6573

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Fizyoloji Yüksek Lisans Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayfer DAYI

ORCID: 0000-0002-4102-1399

Bu araştırma DEU Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 2670 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR

HAZİRAN 2023

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum "Kronik sosyal izolasyona maruz kalan adölesan erkek sıçanlarda gönüllü ve gönülsüz egzersizin kognitif fonksiyonlar, anksiyete ve beyindeki nörotrofik faktörler üzerine etkisi'' başlıklı Yüksek Lisans tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Tarih: 21/05/2023

AYÇA ARSLANKIRAN

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması boyunca bana rehberlik eden, yol gösteren ve değerli bilgilerini benimle paylaşan, her adımda bana ilham veren ve beni motive eden, sevgili danışman hocam Prof. Dr. Ayfer DAYI'ya,

Akademik bilgileri, düşünceleri, özverili yönlendirmeleriyle beni daha iyi bir araştırmacı yapma yolunda yönlendiren hocalarım Prof. Dr. Müge KİRAY, Doç. Dr. İlkay AKSU ve Prof. Dr. Amaç KİRAY'a,

Her zaman sorularımı cevaplayan ve bana fizyolojiyi sevdiren hocalarım Prof. Dr. Osman AÇIKGÖZ ve Prof. Dr. Berkant Muammer KAYATEKİN'e

Yüksek lisans sürecimde yanımda olan, motive edici sohbetler ve paylaştığımız anılar ile çalışmamı daha keyifli hale getiren, boy farkımızla ters orantılı yakınlığımın olduğu dostum Helin DEMİRTAŞ'a,

Geçirdiğim zamanın verimli geçmesini sağlayan, geniş vizyonlu, eğlenceli ve cesaretlendirmeleri, yardımları olmadan bu süreci asla aynı şekilde başaramayacağımı bildiğim Burcu AÇIKGÖZ, Bahar DALKIRAN ve özellikle teknik destek konusunda bana yardımcı olan Başar KOÇ'a,

Tez süresince beni destekleyen Rabia ILGIN, Caner AKKAYA ve Güner ÇALIŞKAN'a

Dünyanın en güzel çayını gizli bir formülle yapan ve hayvan çalışmalarımda her daim yardıma hazır olan Ferhan ORAL'a,

Varlığını her zaman yanımda hissettiren, zorlu anlarda yanımda olan, beni motive eden yol arkadaşım İzgi GÜVEN'e,

Bugüne kadar hep desteklerini hissettiğim ve sahip olduğum için çok şanslı olduğum canım aileme,

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ viii

ŞEKİLLER DİZİNİ ii

ÖZET iii

ABSTRACT v

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi 1

1.2. Araştırmanın Amacı 4

1.3. Araştırmanın Hipotezleri 4

2. GENEL BİLGİLER 6

2.1. Stres 6

2.1.1. Tarihçesi ve Tanımı 6

2.1.2. Stres- HPA İlişkisi 6

2.1.3. Deney Hayvanlarının Kullanıldığı Stres Modelleri 10

2.1.4. Sosyal İzolasyon Stresi 10

2.2. Anksiyete 12

2.2.1. Stres - Anksiyete İlişkisi 14

2.3. Ergenlik Dönemi 15

2.3.1. Stresin Ergenlik Dönemine Etkisi 16

2.4. Egzersiz 17

2.4.1. Egzersiz Tipleri 18

2.4.2. Egzersizin Anksiyete Üzerine Etkisi 20

2.5. Nörotrofik Faktörler 21

2.5.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör 21

2.5.2. Nöron Büyüme Faktörü 24

2.5.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü 25

2.5.4. Stresin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi 26

2.5.5. Egzersizin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi 27

2.6. Öğrenme-Bellek 30

2.7. Nörogenez 32

2.9. Prefrontal Korteks 36
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. Araştırmanın Tipi 37
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı 37
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 37
3.4. Çalışma Materyali 38
3.5. Araştırmanın Değişkenleri 38
3.6. Veri Toplama araçları 38
3.7. Araştırma Planı 40
3.7.1. Deney Hayvanlarının Sağlanması 40
3.7.2. Çalışma Gruplarının ve Sosyal İzolasyon Modelinin Oluşturulması 41
3.7.3. Egzersiz Modelinin Oluşturulması 42
3.7.4. Davranış Testleri 44
3.7.4.1. Açık Alan Testi 44
3.7.4.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi 46
3.7.4.3. Morris Su Labirenti Testi 47
3.7.4.4. Ultrasonik Vokalizasyon 49
3.7.5. Sakrifikasyon ve Dokuların Ayrımı 52
3.7.6. Biyokimyasal Değerlendirme 52
3.7.6.1. BDNF Ölçümü 52
3.7.6.2. NGF Ölçümü 53
3.7.6.3. VEGF Ölçümü 54
3.7.6.4. Total Protein Ölçümü 55
3.7.7. Histolojik İnceleme 56
3.7.7.1. Doku Takibi Prosedürü 57
3.7.7.2. Cyresil Viyolet ile Boyama 57
4. BULGULAR 58
4.1. Vücut Ağırlıkları 58
4.2. Koşu Bandı ve Koşu Tekerleği Bulguları 59
4.3. Açık Alan Testi Bulguları 60
4.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Bulguları 60
4.5. Morris Su Labirenti Testi Bulguları 62
4.6. Ultrasonik Vokalizasyon Bulguları 64
4.7. Nörotrofik Faktörler 65

4.7.1. Prefrontal Korteks ve Hipokampusta BDNF Seviyeleri 65
4.7.2. Prefrontal Korteks ve Hipokampusta NGF Seviyeleri 66
4.7.3. Prefrontal Korteks ve Hipokampusta VEGF Seviyeleri 67
4.8. Nöron Sayımı 68
5. TARTIŞMA **71**
5.1. Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etkiler 71
5.2. Düzenli ve Düzensiz Egzersiz 71
5.3. Davranış Deneyleri Üzerindeki Etkiler 72
5.3.1. Açık Alan Testi Üzerindeki Etkiler 72
5.3.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Üzerindeki Etkiler 72
5.3.3. Morris Su Labirenti Testi Üzerindeki Etkiler 73
5.3.4. Ultrasonik Vokalizasyon Üzerindeki Etkiler 73
5.4. Nörotrofik Faktörler 74
5.4.1. Beyin Dokusundaki BDNF Seviyesi Üzerindeki Etkiler 75
5.4.2. Beyin Dokusundaki NGF Seviyesi Üzerindeki Etkiler 75
5.4.3. Beyin Dokusundaki VEGF Seviyesi Üzerindeki Etkiler 75
6.SONUÇ VE ÖNERİLER **78**
7. KAYNAKLAR **79**
8. EKLER **104**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Araştırma Planı Tablosu. 37
Tablo 2. Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri tablosu. 38
Tablo 3. Haftalık Ağırlık Değişimi (g). 58
Tablo 4. Egzersiz gruplarının koşu tekerleği (GE ve Sİ-GE) ve koşu bandı (DE ve Sİ-DE) üzerinde ortalama kat edilen mesafe, ortalama süre ve ortalama hız değerleri.. 59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Stres tepkisinin diagramı..... 9
Şekil 2. Belleğin sınıflandırılması..... 30
Şekil 3. Deney aşamalarının şematik gösterimi. 42
Şekil 4. Treadmill üzerinde gönülsüz egzersiz protokolünün uygulanması 43
Şekil 5. Gönüllü egzersiz gruplarının barındırılması. 44
Şekil 6. Açık alan testi düzeneği. 44
Şekil 7. Yükseltilmiş artı labirent testi düzeneği 46
Şekil 8. Morris su labirenti testi düzeneği..... 47
Şekil 9. Yükseltilmiş artı labirent testinde toplam kat ettikleri mesafe (cm). 60
Şekil 10. T Maze testinde grupların ortalama hızları (cm/s)..... 61
Şekil 11. Morris su tankı testinde grupların ilk dört günde platformu bulma süresi (s) 62
Şekil 12. Morris su tankı testinde grupların öğrenmeyi test etme periyodunda (probe) hedef kadranda bulunma süresi (s)..... 63
Şekil 13. 50 kHz çağrı sayısının gruplar arası karşılaştırılması..... 64
Şekil 14. Prefrontal korteksteki ortalama BDNF protein seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması 65
Şekil 15. Hipokampustaki ortalama BDNF protein seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması 66
Şekil 16. Hipokampustaki ortalama NGF protein seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması 67
Şekil 17. Hipokampustaki ortalama VEGF protein seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması 68
Şekil 18. Hipokampustaki nöron sayısı..... 69
Şekil 19. Prefrontal korteksteki nöron sayısı 70
Şekil 20. Prefrontal korteksteki nöron sayıları..... 70

KRONİK SOSYAL İZOLASYONA MARUZ KALAN ADÖLESAN ERKEK SIÇANLARDA GÖNÜLLÜ VE GÖNÜLSÜZ EGZERSİZİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR, ANKSİYETE VE BEYİNDEKİ NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİSİ

Yüksek Lisans Tezi

Ayça ARSLANKIRAN

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, sosyal izole edilen adölesan erkek sıçanlarda gönüllü ve gönülsüz (düzenli) egzersizin kognitif fonksiyonlar, anksiyete ve beyindeki nörotrofik faktörler üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmada 26 günlük, 42 Sprague-Dawley erkek sıçan ideal koşullarda barındırıldı. Deney grupları: kontrol (K), sosyal izole (Sİ), gönüllü egzersiz yapan (GE), düzenli egzersiz yapan (DE), sosyal izole-gönüllü egzersiz yapan (Sİ-GE), sosyal izole-düzenli egzersiz yapan (Sİ-DE). Sosyal izole gruplar, birbirlerinden duyusal ipucu almayacak şekilde 4 hafta boyunca ayrı kafeslerde; diğerleri grup halinde barındırılmıştır. Sİ-DE ve DE grupları, 4 hafta boyunca haftada 5 gün, 30dk/gün, 8m/dk hızla treadmillde çalıştırılmıştır. Sİ-GE ve GE gruplarının kafeslerine, bu süreçte dijital sayaca bağlı koşu tekerleği konulmuştur. Açık Alan (OF), Yükseltilmiş Artı Labirent (T Maze), Morris Su Labirenti (MWM) ve Ultrasonik vokalizasyon (USV) davranış testleri, 4 haftanın sonunda yapılmıştır. Deneylerin sonunda sıçanlar sakrifiye edilmiş, hipokampusta ELİSA yöntemiyle Nerve Growth Factor (NGF), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) düzeyleri ölçülmüştür. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki farklar SPSS IBM programı ile One-way ve tekrarlı ANOVA, Post-hoc LSD testi ile değerlendirilmiştir.

T Maze'de GE, Sİ-GE grupları, daha yüksek hızda daha çok mesafe kat etmişlerdir. MWM'de K, DE ve Sİ-DE grupları, gizli platformun yerini daha iyi öğrenmişlerdir ve probe trialde K, Sİ-DE ve Sİ gruplarının hedef kadranda bulunma süresi ve kognitif fonksiyonları daha yüksektir. USV'de Sİ-DE grubu 50 kHz ses daha çok çıkarmış olup duygu durumlarının daha iyi olduğu söylenebilir. Prefrontal korteksteki (PFC) BDNF protein düzeyi Sİ ve K gruplarında; hipokampustaki BDNF ve NGF protein düzeyi Sİ-GE, K ve Sİ-DE gruplarında; VEGF protein düzeyi Sİ-DE ve K gruplarında yüksek bulunmuştur. PFC'deki nöron sayısı GE, K, Sİ-DE; hipokampusta GE, Sİ-GE, Sİ-DE gruplarında yüksek bulunmuştur.

Bulgular değerlendirildiğinde sosyal izolasyon ile artan sedanter yaşamda anksiyete benzeri belirtilerin en aza indirilmesi ve bozulan kognitif fonksiyonların düzeltilmesi için düzenli veya düzensiz aralıklarla yapılan fiziksel aktivitenin yaşama entegre edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: anksiyete, egzersiz, bilişsel fonksiyonlar, nörotrofik faktörler, sosyal izolasyon

Tezin sayfa adedi: 120

Danışman: Prof. Dr. Ayfer Dayı

THE EFFECTS OF VOLUNTARY AND INVOLUNTARY EXERCİSE IN ADOLESCENT MALE RATS EXPOSED TO CHRONIC SOCIAL ISOLATION ON COGNITIVE FUNCTIONS, ANXIETY AND NEUROTROPHIC FACTORS

Master Thesis

Ayça ARSLANKIRAN

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Physiology

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of voluntary and involuntary (regular) exercise on cognitive functions, anxiety and neurotrophic factors in the brain of socially isolated adolescent male rats.

In the study, 42 26-day-old male Sprague-Dawley rats were housed under ideal conditions. Experimental groups: control (C), socially isolated (SI), voluntary exercise (VE), regular exercise (RE), socially isolated-voluntary exercise (SI-VE), socially isolated-regular exercise (SI-RE). The socially isolated groups were housed in separate cages for 4 weeks without sensory cues from each other; the others were housed in groups. SI-RE and VE groups were exercised on a treadmill at a speed of 8 m/min, 30 min/day, 5 days/week for 4 weeks. A running wheel connected to a digital counter was placed in the cages of the SI-VE and VE groups during this period. Open Field (OF), Elevated Plus Maze (T Maze), Morris Water Maze (MWM) and Ultrasonic vocalization (USV) behavioral tests were performed at the end of 4 weeks. At the end of the experiments, rats were sacrificed and Nerve Growth Factor (NGF), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) levels were measured in the hippocampus by ELISA method. Statistically, the differences between the groups were evaluated by One-way and repeated ANOVA and Post-hoc LSD test with SPSS IBM program.

In T Maze, GE, Sİ-GE groups covered more distance at higher speed. In MWM, K, DE and SI-DE groups learned the location of the hidden platform better, and in the probe trial, K, SI-DE and SI groups had higher cognitive function and time in the target quadrant. In USV, the SI-DE group produced more 50 kHz sound and it can be said that their mood was better. BDNF protein levels in the prefrontal cortex were higher in the SI and K groups; BDNF and NGF protein levels in the hippocampus were higher in the SI-GE, K and SI-DE groups; VEGF protein levels were higher in the SI-DE and K groups. The number of neurons in the prefrontal cortex was found to be higher in the GE, K, SI-DE groups and in the hippocampus in the GE, SI-GE, SI-DE groups.

When the findings are evaluated, we think that regular or irregular physical activity should be integrated into life in order to minimize anxiety-like

symptoms and correct impaired cognitive functions in sedentary life, which increases with social isolation.

Keywords: anxiety, exercise, cognitive functions, neurotrophic factors, social isolation

Page number: 120

Advisor: Prof. Dr. Ayfer Dayı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Sosyal izolasyon insan ve hayvanları etkileyen önemli bir stres kaynağıdır. 2020'de başlayan koronavirüs hastalığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiş ve her yaştan insanın nerdeyse günümüze kadar sosyal izole olduğu bir süreç olmuştur. Pandeminin yayılmasını kontrol altına almak için farmakolojik olmayan bir önlem olarak uygulanan sosyal izolasyon, dünya çapında benimsenmiştir. Gelecekte pandeminin gerektirdiği bu sosyal izolasyonun, mental sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini gözden kaçırmamak gerekmektedir. Sosyal izolasyon, modern toplumlarda çeşitli sosyal sorunların oluşmasına neden olan önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir ve stres ile beraber beyin işlevlerinde bozukluklar nedeniyle bilgiyi öğrenme, hatırlama ve işleme yeteneğinde azalma ve bilişsel gerilemeye neden olan birçok durum ile yakından bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (1). Özellikle erken yaşta tek başına barınmanın nörogelişimsel olarak zararlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır (2).

Ergenler, sosyal çevrenin beyin gelişimi, benlik kavramı oluşturma ve zihinsel sağlık gibi işlevlerin gelişmesinde önemli olan benzersiz bir dönemdedir. Ergenlik dönemindeki günlük yaşamsal stresler, diğer yaşlara göre daha yüksek algılanmaktadır (3). Ayrıca hem insanlarda hem de hayvanlarda ergenlerin anksiyete düzeyinin başlangıçta yetişkinlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4).

Anksiyete, genellikle otonomik semptomların eşlik ettiği yaygın, hoş olmayan, belirsiz bir endişe duygusu olarak tanımlanır. İnsanlarda anksiyete düzeyi, patolojik kaygı durumu ile normal kaygı durumu arasındaki ayrımı yapmak için kullanılır. Normal kaygı, kişinin olağan bir durumda hissettiği ve başa çıkmak için ihtiyaç duyduğu bir duygudur. Patolojik kaygı ise gerçekçi olmayan korkuya benzeyen, aşırı ve kontrol edilemeyen bir kaygı durumudur ve kişinin günlük yaşamını ve işlevselliğini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca huzursuzluk ve memnuniyetsizlik hali (disfori) ve diğer otonomik semptomlar gibi belirtilerle de ilişkilendirilir (5).

Egzersizin anksiyeteyi azaltan bilişsel fonksiyonları artıran etkileri olduğu bilinmektedir. Aerobik egzersizin, hayvanlarda ve insanlarda artan hipokampal nöron

yoğunluğu ile bağlantılı olarak öğrenme ve bellek fonksiyonlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir (6). Ayrıca egzersiz yeni sinir hücrelerinin büyümesini uyarır (7). Yapılan araştırmalar, egzersizin yaşam boyunca nöroplastisite ve nörogenezi arttırarak bilişsel işlevleri koruduğunu ve iyileştirdiğini gösteriyor; fakat yaşın ilerlemesi ile birlikte sinir sistemindeki doğal değişiklikler ve yaşa bağlı faktörler de bilişsel işlevleri etkileyebilir. Bu nedenle, ergenlik döneminde yapılan egzersizin bilişsel işlevler üzerindeki etkisi yaşa bağlı olarak değişebilir (8). Ergenlik döneminde başlayan ve erken yetişkinliğe kadar sürdürülen egzersizin, yetişkinlikte başlayan egzersize göre hipokampal plastisiteyi daha fazla arttırdığını gösterilmiştir (9). Bununla birlikte yine de yetişkinlikte başlanan egzersiz de faydalıdır. Ergenlik döneminde gönüllü egzersiz yapan erkek sıçanlar, yetişkin olduklarında koşu verimlerinde belirgin bir artış göstermiştir (10). Yetişkin sıçanlarda anksiyete benzeri davranışlar ile egzersiz (koşu bandı ve tekerlek koşusu) arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır (11). Bu nedenle egzersizin, gerçekleştirilen gelişim dönemine bağlı olarak farklı etkileri olabilir.

Hipokampus, beyindeki limbik sistem içinde yer alan ve öğrenme ve bellek işlevlerinde önemli bir rol oynayan bir bölgedir. İki hipokampus, beyin yarım kürelerinin medial temporal lobunda yer alır. Hipokampus, bilginin uzun süreli bellekte saklanmasında önemli bir rol oynar ve yeni bilgi öğrenme sürecinde de aktif olarak yer alır. Hipokampus, korteks ve subkortikal bölgelerle yoğun bir şekilde bağlantılıdır ve bu bağlantılar, hipokampal işlevlerin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Hipokampus, uzun süreli bellek oluşumunda yeni sinir bağlantıları oluşturarak ve sinaptik bağlantıların güçlendirilmesi yoluyla işlev görür. Ayrıca, hipokampus, anksiyete, depresyon ve stres yanıtı gibi duygusal işlevlerde de rol oynar. Hipokampusun disfonksiyonu, çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilidir. Örneğin, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, epilepsi, depresyon, anksiyete ve travmatik beyin hasarı gibi durumlarda hipokampus etkilenir ve işlevi bozulabilir.

Prefrontal korteks (PFC), korku ve anksiyete gibi duygusal işlevlerde kritik rollere sahiptir (12). Sıçanların hipokampus ve PFC'si ergenlik döneminde önemli bir gelişme gösterir. Ergenlik boyunca öğrenme ve bellek gelişmeye devam eder. Bu gelişimsel süreçler, hipokampus ve PFC arasındaki bağlantıların güçlendirilmesine izin verir (13). Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, pubertede hipokampal hücre

proliferasyon hızı daha yüksektir ve dendritik yoğunluk maksimumdadır (14). Aynı zamanda ergenlik dönemi, santral ve periferik sinir sistemlerini harekete geçirerek gelişimsel değişikliklere neden olmaktadır (3).

Nörotrofik faktörler (NTF), sinaptik plastisitede kritik bir rol oynamaktadırlar. Nöron büyüme faktörü (NGF-Neuron Growth Factor), bazı duyusal ve sempatik nöronların sağ kalımı, büyümesi, korunması beyin dokularında nörogenez ve plastisitenin sağlanması için gerekli olan bir proteindir. NGF, çoğu hayvan türünde ve insanda farklı birçok dokuda bulunur (15). NGF, merkezi sinir sisteminde hipokampus ve PFC'de büyük miktarda üretilir (16). NGF seviyesi öğrenme, zenginleştirilmiş çevre (17) ve egzersiz ile (18) artış gösterirken; sosyal izolasyon (19), yaşlanma (20), stres (21) ile azalır.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF-Brain Derived Neurotrophic Factor), stresin neden olduğu hipokampustaki hasarı hafifletebilen bir trofik faktör olarak belirtilmiştir (22). Sosyal izolasyon nedeniyle stres ile ilgili hormonlarda uzun süreli artışlar olduğu, hipokampusun dentat girusundaki BDNF ekspresyonunun azaldığı, nöron oluşumu ve nöronal plastisitenin azaldığı ve böylece beyin fonksiyonlarının olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (23). Ayrıca hipokampal BDNF düzeyi egzersizle koreledir (24).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF-Vascular Endothelial Growth Factor) doğrudan nörotrofik ve nöroprotektif sonuçları vardır (25). VEGF reseptörlerinin nöral gelişimin düzenlenmesinden sorumlu olduklarına inanılır (26). Beyindeki VEGF, nörogenez, sinaptik plastisite ve sinir hücresi sağkalımı gibi çeşitli nörolojik işlevler için önemlidir (26). VEGF, beyindeki kan damarlarının büyümesini (anjiyogenez) ve yeniden yapılanmasını da destekleyerek, beyin kan akışını artırır ve nöronların beslenmesine yardımcı olur (27). Ayrıca VEGF, sinir hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını destekleyerek, nöroprotektif etkileri de olabilir (28). Sonuç olarak, VEGF'nin beyindeki işlevleri arasında nöronların doğumunu, hayatta kalmasını ve fonksiyonel bağlantıların oluşmasını desteklemek yer alabilir (29).

Dış ve iç faktörler, beynin gelişimine ve plastisitesine etki edebilir. BDNF ve VEGF gibi nörotrofik faktörler, gelişim sırasında nöronların önemli düzenleyicileridir,

eksikliklerinde hayvanlarda ve insanlarda saldırgan davranışlar ve anksiyeteye neden olabilir (30).

Yetişkin sıçanların hipokampusunda stresin hem VEGF hem de BDNF düzeylerini etkilediği açıktır. Bu faktörlerin her ikisinin de seviyelerinin kronik stres ile beraber azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur; fakat bunun nasıl ortaya çıktığı bilinmemektedir (31). Yaşlanma süreci, beyindeki plastisiteyi etkileyen çeşitli değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişiklikler arasında BDNF gibi büyüme faktörlerindeki düşüşler, anjiyogenezdeki değişiklikler ve nöronal bağlantıların kaybı yer alabilir (32). Başka bir ifadeyle, yaşlanma süreci, beyindeki plastisitenin azalmasına ve bu da beyin fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilecek çeşitli fizyolojik ve moleküler değişikliklerle ilişkilidir. Fakat ergenlerde stresin ve egzersizin PFC ve hipokampustaki NGF, VEGF ve BDNF düzeyleri üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Anksiyete seviyeleri, hem gönüllü hem de gönülsüz egzersiz protokollerine ilişkin çalışmaların sonuçlarında farklılıklar göstermiştir. Hem gönüllü hem de gönülsüz egzersizin adölesan sıçanlarda uzamsal öğrenmeyi (33) ve belleği olumlu etkilediği ve egzersizin ayrıca artan hipokampal hücre sayıları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Spesifik olarak, yetişkinlikte gönüllü egzersizin, hem sıçanlarda hem de farelerde uzamsal öğrenme ve korku koşullandırma gibi hipokampal bağımlı bilişsel fonksiyonları geliştirmektedir (32). Bilişsel işlevde egzersize bağlı gelişme genellikle, hipokampus ve PFC gibi öğrenme ve bellekteki değişikliklerle ilişkilidir (35).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı; kronik sosyal izolasyona maruz bırakılan adölesan erkek sıçanlarda hem gönüllü hem de düzenli egzersizin; davranış ve bilişsel fonksiyonlar ve hipokampus ile PFC bölgesindeki nörotrofik faktörler (NGF, VEGF, BDNF) üzerine etkilerinin incelenmesidir.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Araştırmaya ilişkin hipotezler aşağıda belirtilmiştir.

H_0: Kronik sosyal izolasyona maruz kalan adölesan erkek sıçanlarda gönüllü ve gönülsüz egzersizin; kognitif fonksiyonlar, anksiyete ve beyindeki nörotrofik faktörler üzerinde olumlu veya olumsuz bir etkisi yoktur.

H_1: Kronik sosyal izolasyona maruz kalan adölesan erkek sıçanlarda gönüllü ve gönülsüz egzersizin; kognitif fonksiyonlar, anksiyete ve beyindeki nörotrofik faktörler üzerinde olumlu bir etkisi olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stres

2.1.1. Tarihçesi ve Tanımı

İnsanlık tarihi kadar eski olan stres kavramı, köken olarak Fransızca "Estrece" ve Latince "Estrictio" kelimelerine dayanmaktadır ve zamanla anlamsal değişikliklere uğramıştır (36).

Homeostaz, vücudun iç çevresinin sabit tutulmasına yönelik bir dizi biyolojik mekanizmayı ifade eder. Bu mekanizmalar, vücuttaki çeşitli değişikliklere (örneğin sıcaklık, kan şekeri seviyeleri, pH vb.) uygun şekilde cevap vererek iç çevrenin dengesini korur. Stres, vücutta bir homeostatik dengesizlik yaratabilen bir durumdur. Örneğin, stresli bir durumda vücutta kortizol adı verilen bir hormon salgılanır. Bu hormon, vücuttaki çeşitli sistemleri etkileyerek homeostazı etkileyebilir. Uzun süreli stresin devam etmesi durumunda, homeostatik mekanizmaların uzun süreli olarak bozulması ve kronik stresin oluşması mümkündür. Bu bağlamda stres, vücudun homeostazını sürdürmeye yönelik adaptasyon sürecini baskılayan bir tepkisi olarak tanımlanabilir (37).

Gerçekten de stres, günümüzde sıklıkla karşılaştığımız ve kullandığımız bir terimdir ve araştırmacılar yaşamımızın içinde olan ve bu kadar eski bir geçmişe sahip olan stres kavramıyla ilgili bir belirsizlik durumu söz konusu olduğu için üzerinde çalışmalar yapmaya günümüzde hala devam etmektedirler.

2.1.2. Stres- HPA İlişkisi

Hem nöronal hem de endokrin yollar, kısa ve uzun dönem fizyolojik cevapların oluşmasına katkıda bulunur. Nöronal yanıt, sempatik sinirlerin ve adrenal medullanın uyarılması ile oluşur. Adrenal medulla, adrenal bezlerin iç bölgesidir ve vücuttaki stres yanıtı sırasında salgılanan hormonların üretildiği yerdir (38). Ayrıca, nöroendokrin bir yapıya sahiptir ve sinir sisteminden gelen uyaranlar tarafından uyarılır. Bu uyarılar, adrenal medulla hücreleri tarafından katekolamin hormonları olan adrenalin ve noradrenalinin salgılanmasına yol açar (39). Adrenalin (epinefrin) ve noradrenalin (norepinefrin), ATP üretimi için glikozun yeterliliği, kalp atış hızı, solunum hızı ve kan basıncı gibi vücuttaki birçok işlevi etkileyen "savaş ya da kaç" yanıtının bir

parçasıdır (40). Endokrin yanıt, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksının (HPA) aktivasyonu, hipotalamustan kortikotropin salınım hormonu (CRH), hipofiz bezinden kortizol salınımını içerir. İnsanlarda kortizol, strese karşı uzun vadeli fizyolojik tepkiden sorumludur ve bu da kısa vadeli tepkiyi tamamlayarak kan glukoz seviyesini yükseltir. Sıçanlarda ise bu görev kortikosteron tarafından gerçekleştirilmektedir (41) (Şekil 1).

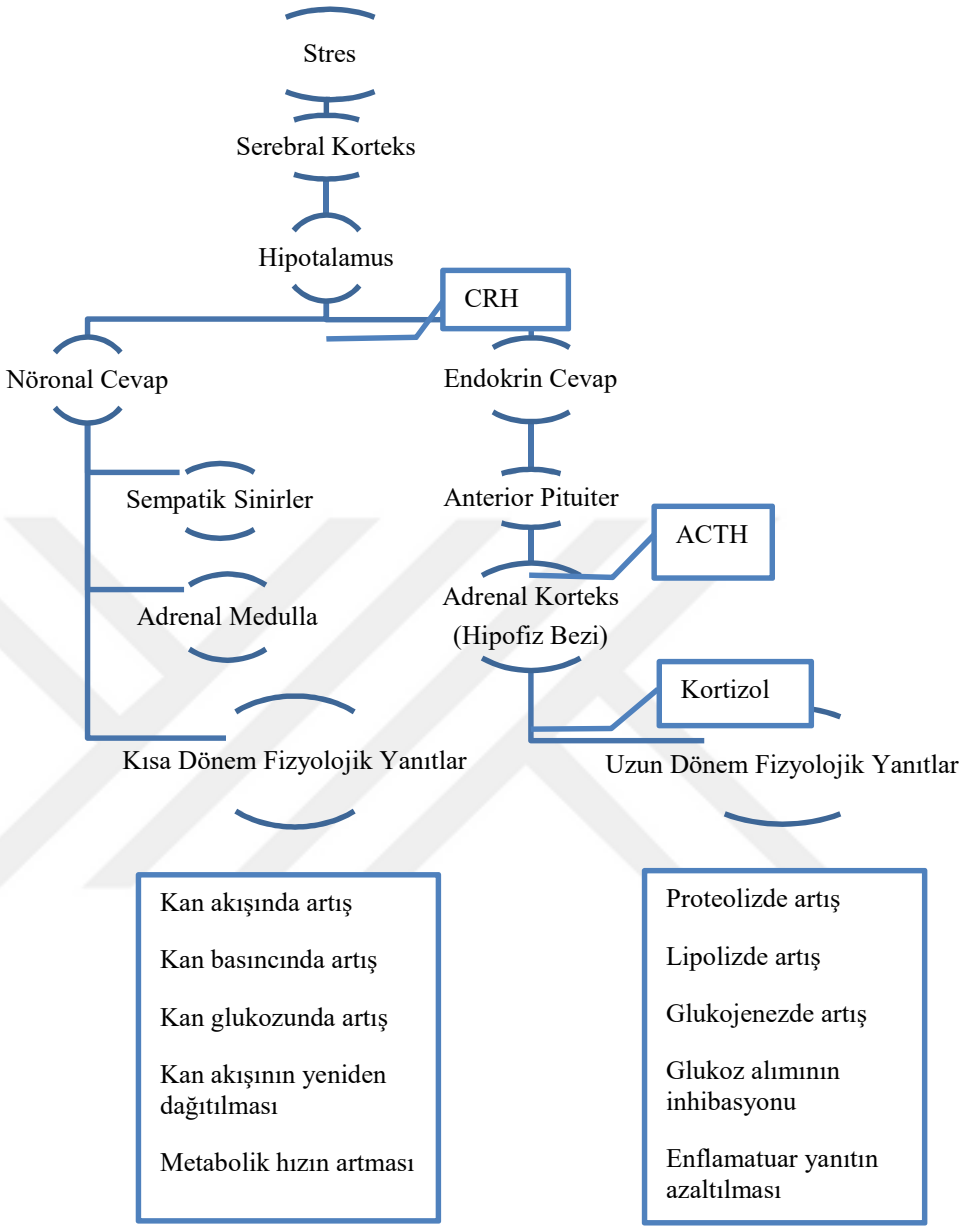
Stres yanıtını kontrol eden merkezler beyin sapı ve hipotalamusta konumlanmıştır, bunlara CRH, arjinin-vazopressin (AVP) ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinin (PVN) nöronları da eşlik etmektedir (42). Organizmanın maruz kaldığı herhangi bir stresör; HPA'yı ve otonom sinir sistemini aktifleştirir (43, 44) ve bu iki sistem kan basıncını, kalp atımını ve kortizolün kana salınma mekanizmasını kontrol etmektedir (45). Stres, merkezi sinir sistemindeki kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını artırarak HPA aktivitesini arttıran bir durumdur (46). Artan CRH salınımı özellikle HPA'nın davranışsal reaksiyonlarını düzenleyen beyin bölgelerini etkiler (47, 48). Hipotalamasun PVN'leri, bol miktarda CRH salgılayan nöron gövdelerine sahiptir (49). Stres sinyali beyin sapında algılandığında, hipofizer portal sistem aracılığıyla kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) hipofize salgılanır. Sinir terminallerinden hipotalamo-hipofiz dolaşımına yayılan CRH, ön hipofiz bezindeki kortikotrop hücrelerin reseptörlerine bağlanarak proopiomelanokortin ve bunun türevi olan adrenokortikotropin (ACTH) ile β-endorfin salınımını uyarır. Stres koşullarında, ACTH hem adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımını hem de sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını etkileyerek aracılık eder (50). Stresle ilişkili olarak, adrenal korteksten glukokortikoid salınımının artması, hipofiz bezinden kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve hipofizin ön lobundan adrenokortikotropin (ACTH) salınımının artması kronik bir stres yanıtı olarak kabul edilirken; adrenal medulladan epinefrin ve sempatik sinirlerden nörepinefrin salınımı ise akut stres yanıtı olarak kabul edilir (44). CRH salınımı, ön hipofiz bezinden adrenokortikotropin hormonunu (ACTH) uyararak kortizol seviyelerini artırırken, adrenal glukokortikoid hormonları stimüle ettiğinde kemirgenlerde kortikosteron seviyelerini yükseltir (51). Glukokortikoid hormonları, dolaşıma girdiklerinde metabolik veya immün modülatör etkiler gösterir. Stresin etkilerine uyum sağlamak için glukokortikoid sekresyonu önemlidir. Ancak, uzun

süreli glukokortikoid hormonlarına maruz kalmak, merkezi sinir sistemi ve diğer sistemler üzerinde zararlı etkilere yol açabilir (52). Kronik stres sürecinde, CRH nörotransmisyonunda meydana gelen kalıcı değişiklikler, glukokortikoid seviyelerini artırarak majör depresyon, anksiyete ve stresle ilişkili zihinsel ve fiziksel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu değişiklikler, duygusal durum bozukluklarının ve stresle ilişkili zihinsel ve fiziksel rahatsızlıkların oluşumunu tetikleyebilir (53). Bu durum da nöronal sistemlerde geri dönüşü olmayan hasarlara neden olabilir (54).

HPA'nın kronik aktivasyonu hipokampus, amigdala ve PFC'de serotonerjik (5-HT) reseptörlerin sayısında artışa neden olur. Serotonerjik reseptörler, nörotransmitter olarak görev yapan serotonin adlı kimyasalın etkilerini hücre içinde aktive eden proteinlerdir. Serotonin, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi dahil olmak üzere birçok dokuda bulunur ve beyin fonksiyonları, ruh hali, iştah kontrolü, uyku düzeni ve ağrı algısı gibi birçok fizyolojik ve psikolojik süreçte rol oynar. Serotonerjik reseptörler, hücre yüzeyinde bulunan proteinlerdir ve serotonin molekülleri bu reseptörlere bağlandığında hücre içindeki bir dizi biyokimyasal reaksiyonu tetikler. Bu reseptörlerin çeşitli alt tipleri vardır ve her biri farklı hücresel işlevlerde rol oynar. Örneğin, bazı serotonerjik reseptör alt tipleri, ruh hali, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik durumlarla ilişkili olabilirken, diğerleri iştah kontrolü ve uyku düzeni gibi fizyolojik süreçlerle ilişkilendirilir. Serotonerjik nörotransmisyon ve HPA, hipokampal nörogenezin de dahil olduğu nöronal plastisiteyi modüle etmektedir (55).

Sosyal izolasyona maruz kalan sıçanlarda, stres yanıtının temel sistemi olan HPA aktivitesinin ölçüldüğü çalışmalarda, stres sonrası ACTH ve kortikosteron salınımının her zaman aynı değişim paterni göstermediği belirtilmektedir (56).

Özellikle genç hayvanlarda kronik stres maruziyeti, hipokampustaki glukokortikoid reseptörlerinin azalmasına ve HPA ekseni üzerindeki negatif geri bildirim mekanizmasının bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum, stresörlere maruz kalmış genç hayvanlarda yetişkinlik döneminde ACTH ve kortikosteron bazal seviyelerinde artış, streslere karşı aşırı artmış yanıtlar ve bu yanıtların normale dönme sürelerinde gecikmeler şeklinde kendini gösterir (57).



Şekil 1. Stres tepkisinin diagramı.

Chen ve ark. stres ve egzersizin HPA'yı etkinleştirdiğini, glukokortikoid düzeylerini arttırdığını; fakat beyin üzerinde farklı etkilere yol açtığını açıkladıkları egzersiz-glukokortikoid paradoksu kavramını oluşturmuşlardır. Kronik stres nedeniyle glukokortikoidlerdeki artışın, depresyon, bozulmuş biliş/bellek, stresle başa çıkmayla ilgili sorunlar ve beynin yapısal ve fonksiyonel plastisitesinde hasar ile ilişkili olduğundan bahsetmişlerdir. Oysa kronik egzersizin neden olduğu glukokortikoidlerdeki artış, stres ile başa çıkmayı güçlendirerek depresyonu önler, bilişi, belleği geliştirir, beynin yapısal ve fonksiyonel plastisitesini destekler. Chen ve

ark. kronik stres ve kronik egzersizin etkileri arasındaki bu farkın, kronik egzersizin medial PFC'de çevresel zararlı etmenlere karşı koruyucu nörokimyasal değişikliklerden kaynaklandığını öne sürmüştür (58).

2.1.3. Deney Hayvanlarının Kullanıldığı Stres Modelleri

Topluluk içinde yaşayan bireyler arasındaki iletişim, sosyal ilişkilerin temelini oluşturur. Sosyal ilişkilerin güçlü olması, bireyin duygusal durumunu yanı sıra fiziksel sağlığı ve bilişsel işlevlerini olumlu yönde etkiler. Sıçanlar da insanlar gibi sosyal canlılardır; doğal ortamlarında koloniler halinde yaşarlar ve sosyal etkileşim içerisindedirler (59, 60).

Nörobilimsel araştırmaların da içinde bulunduğu literatür çalışmalarında sıkça kullanılan stres modelleri, insanlar üzerinde çalışılması zor ya da neredeyse imkansız olduğu için genelde fareler, sıçanlar, kediler veya maymunları da içine alan deney hayvanları, etik kurallar çerçevesinde kullanılmaktadır. Bu stres modelleri arasında sosyal izolasyon, uykudan yoksun kalma, maternal izolasyon, kuyruktan asma, sıcak veya soğuğa maruz kalma (61), elektrik şoku, kafeslere eğim verilmesi ve ortamın yükseltilmesi, koku alma duyusunun yok edilmesi, ışıklandırma seviyeleri değiştirilmiş ortamlar ve sualtı travmaları (su dolu ortamlar) (62) gibi yöntemler yer alır. Bu stres modelleri, hem anksiyete oluşturmak için hem de erken dönemde meydana gelen stresin etkilerinin belirlenmesi ve strese yönelik adaptasyonun sağlanması için zenginleştirilmiş çevre veya egzersiz gibi farklı uygulamaların etkisini ortaya çıkarmada kullanılmaktadır.

2.1.4. Sosyal İzolasyon Stresi

Sosyal kaynaklardan yoksun olma hali olarak görülebilen ve son yıllarda oldukça ilgi gören stres faktörlerinden biri de sosyal izolasyon stresidir. Sosyal izolasyon, diğer insanlarla minimum düzeyde etkileşimde bulunmak anlamına gelirken; yalnızlık, sosyal izolasyonun öznel boyutunu ifade ederek, arzu edilenden daha düşük düzeyde temas halinde olma veya arzu edilen belirli bir arkadaşın yokluğu ile ilişkili hissettikleri olumsuz duyguları belirtir (63). Yani sosyal izolasyon, dış faktörlerden kaynaklanırken; yalnızlık, bireyin iç dünyasında oluşan bir duygu durumudur.

Toplumdaki sosyal ve demografik değişiklikler, yalnızlık ve sosyal izolasyonun modern toplumlarda daha yaygın hale gelmesine neden olmuştur. Yalnızlık ve sosyal izolasyon, sağlık sorunları ve ölüm riski için önemli olup (64, 65, 66) günümüzde önemli bir sağlık sorununu temsil etmektedir. 2020 yılının başına kadar sosyoekonomik koşullara bağlanabilecek olan sosyal izolasyon, 2020 yılının başında salgından dolayı ilan edilen pandemi sebebiyle tüm dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen zorunlu sosyal izolasyon (forced social isolation) olarak ifade edilmiş ve toplum sağlığını etkileyen en önemli stres kaynakları arasında gösterilmeye başlanmıştır (67, 68). Gerçekten de çocuklar ve ergenler izolasyonun zararlı etkilerine karşı daha hassas olduklarından, pandemi için alınan önlemlerin (karantina ve zorunlu izolasyon), bu gruplarda anksiyete ve depresyon oranlarının artmasına neden olabileceği düşünülmüştür (69).

Sosyal izolasyonun meydana getirdiği sonuçlar, bireysel özelliklerin dışında sosyal izolasyon şiddetine ve süresine göre de farklılık gösterebilmektedir (70). Bu faktörlerin hayvanların fizyolojisi ve davranışları üzerinde farklı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, uzun süreli sosyal izolasyon, kısa süreli izolasyona göre daha ciddi sonuçlar doğurabilir. Kısa süreli sosyal izolasyonun olumlu etkileri de gözlemlenmiş olup sıçanlarda anksiyete bozuklukları ile başa çıkma becerilerini artırdığına dair bulgular vardır. Ayrıca, kısa süreli sosyal izolasyonun öğrenme ve bellek performansını artırabileceği düşünülmektedir; ancak, bu sonuçlar tam olarak net değildir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (71). Yine akut sosyal izolasyonun olumsuz sonuçlar doğurabileceği yönünde de çalışmalar vardır (72).

İnsanlarda, uzun süreli sosyal izolasyon ve psikososyal stresin ruhsal ve fiziksel sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (73). Kronik sosyal izolasyon, sıçanlarda depresyon, anksiyete, psikoz benzeri davranışlar ve otonomik, nöroendokrin ve metabolik düzensizlik gibi çeşitli semptomlara neden olur (66, 74, 75).

Hali hazırda stres seviyesinin maksimum düzeye ulaştığı ergenlik dönemindeki bireylerin, günümüz problemlerinden olan pandeminin beraberinde getirdiği sosyal izolasyon stresörüne maruz kalmaları sonucunda kognitif fonksiyonlar ve öğrenmede gerileme, bellek işlevlerinde zayıflık ve anksiyete bozukluğu gibi durumların

oluşabileceği öngörülmektedir. Ayrıca bu durumun ergenlerde uzun süreçte nasıl etkiler doğurabileceği tam olarak bilinememektedir.

Sosyal izolasyon stres protokolü, fareler, sıçanlar veya diğer deney hayvanlarının sosyal gruplarından uzaklaştırılarak duyusal ipuçlarını alamayacakları şekilde uygulanır. Bu protokolde, tek bir kafeste bir deney hayvanının bulunduğu bir ortam oluşturulur (76). Farmakolojik uyarıcıların kullanılmasına gerek olmadığı için, stres, mental rahatsızlıkların oluşumunda olası hücresel, biyokimyasal veya davranışsal etkilerini belirlemek için bir model olarak kullanılmaktadır. Sosyal izolasyon, morbidite ve mortalite için tehdit olarak görülmektedir. Bu nedenle, sıçanların bireysel olarak barındırılması ve sosyal temastan mahrum bırakılması, büyük bir stres kaynağıdır. Ergenlikten yetişkinliğe kadar olan 21-60. günler arasında izole edilmiş sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma, sosyal izolasyonun yetişkinlikten sonraki dönemdeki spontan lokomotor aktivite, risk alma davranışı, anksiyete gibi davranışlar üzerindeki olumsuz etkisinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (77).

Sıçanlar ve fareler arasında da davranışsal farklılıklar vardır (78); fareler yeni, açık bir ortamda anksiyeteye sıçanlardan daha az duyarlıdır. Sıçanların sosyal izolasyonunun diğer kemirgen türlerine kıyasla daha ağır sonuçları olduğu (79) ve insanlardaki mental rahatsızlıkları modellemek için iyi bir etiyolojik geçerliliğe sahip olduğu düşünülmektedir (80, 81). Biz de anksiyete benzeri bu tarz durumlara daha duyarlı olmaları sebebiyle sıçanlarla çalışmayı tercih ettik.

2.2. Anksiyete

Anksiyete, normalde karşılaşılan bir durumda bile aşırı uyanıklık durumu, aşırı derecede endişe ve korku hissetmek, korkulu uyaranlara karşı artan abartılı davranışsal tepki ile karakterize olan bir duygu durumudur (5). Bu durum, kişinin günlük yaşamını etkileyebilir ve kişinin sosyal hayatında, iş yaşamında, okulda veya ilişkilerinde zorluklar yaşamasına neden olabilir. Ayrıca anksiyete, kendisini bedensel belirtilerle de gösterebilir. Örnek vermek gerekirse, terleme, hızlı kalp atışı, titreme veya nefes darlığı gibi semptomlar görülebilir. Kişi bu belirtileri yaşadığında, kaygı seviyesi daha da artabilir ve bu durum kısır döngü şeklinde devam edebilir (82).

Dünya çapında nüfusun yaklaşık %3.8'i anksiyeteden etkilenmektedir ve bu en yüksek prevalansa sahip ruhsal bozukluğu oluşturmaktadır (83). Anksiyete, aşırı uyanıklık durumu ile karakterize edilir. Algılanan zararlı ya da tehdit edici olaylar HPA'yı da aktive ettiği için stres ile ilişkilendirilmiştir (84). Sosyal izolasyon gibi bir stres faktörü, hipotalamusun PVN'si tarafından CRH salgılanmasını uyarır ve bu da ön hipofizden ACTH salgılanmasına yol açar (85). Sonuç olarak, hipofiz bezlerinden glukokortikoidlerin salınmasına neden olur (76).

PFC'nin korku ve anksiyete gibi duygusal işlevlerde kritik rolleri olduğu gösterilmiştir. Yine hipokampus da anksiyete ile ilişkilidir. PFC, duygusal uyaranlara karşı esnek ve uygun tepkilerin oluşturulmasında ve duygusal dengeyi sağlamada etkilidir. Anksiyete durumlarında, PFC'nin düzgün işleyişi bozulabilir ve duygusal tepkilerin kontrol edilememesi, aşırı tepkilerin ortaya çıkması gibi sorunlar ortaya çıkabilir (81).

Hipokampus, öğrenme, bellek ve duygusal deneyimlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Anksiyete durumlarında, hipokampusun işlevi etkilenebilir ve anksiyeteye bağlı bellek sorunları, aşırı korku tepkileri ve duygusal denge bozuklukları gibi belirtiler ortaya çıkabilir (77)

Bu bağlamda, PFC ve hipokampus, anksiyete ve korku gibi duygusal işlevlerin düzenlenmesinde önemli roller oynayan beyin bölgeleridir. Ancak, anksiyete bozuklukları karmaşık bir etiyolojiye sahip olduğundan, PFC ve hipokampusun yanı sıra diğer beyin bölgeleri ve nörokimyasal süreçler de bu bozuklukların oluşumunda etkili olabilir (86, 87).

Ayrıca hayvan çalışmalarına bakıldığında, ergen hayvanların anksiyete seviyeleri yetişkinlere göre daha yüksek görülmüştür (88, 89)**.** Bununla birlikte stres, erkek sıçanların beynindeki glukokortikoid reseptörlerinin ekspresyonunu arttırır ve dişilere göre daha fazla anksiyete ve korku sergilerler (81).

Sıçanlarda anksiyete benzeri davranışların izlenmesi ve skorlanması için ise açık alan, yükseltilmiş labirentler, zorunlu yüzme, tekrarlayan stres uygulamaları, kuyruktan asılış, uzun süreli tek bir strese maruz bırakma, kronik hafif stres ve saldırganlıkla karşılaşma gibi testler kullanılan yöntemler arasındadır. (62, 90, 91, 92,

93, 94). Ultrasonik test modeliyle de farklı frekans aralıklarında elde edilen ses ölçümleri de standart davranış ölçümleriyle saptanamayan farklılıkların tespit edilmesine olanak sağlayabilir (95).

Mevcut literatür birlikte ele alındığında, uzun süreli egzersiz protokolünün çevresel uyaranlar tarafından üretilen anksiyeteye karşı korunmaya yardımcı olduğunu göstermektedir. Bu fayda, belirli bir nitelikteki (yani gönüllü, zorunlu) egzersizden ziyade genel olarak egzersizle elde ediliyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, fiziksel aktivite insanlarda patolojik korkunun tedavisine hızlı bir başlangıç yapmak için kullanılan bir yöntem olarak araştırılabilir. Ancak böyle bir seçeneğin uygulanabilir olup olmadığını belirlemek için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.2.1. Stres - Anksiyete İlişkisi

Stres, geleneksel olarak bir stres etkeni veya faktörü sonucunda fizyolojik uyarılma ve olumsuz duygulanım, özellikle anksiyete ile karakterize edilen bir tepki olarak tanımlanmıştır (96). Misra, Mc Kean, West ve Russo gibi araştırmacılar, çalışmalarında stresin duygusal etkileri arasında anksiyete ve korku gibi faktörlerin yanı sıra, fizyolojik sonuçlar arasında kilo alımı ve kaybı gibi etkilerin olabileceğinden bahsetmektedirler (97).

Anksiyete, çocuklar ve ergenler arasında en sık görülen ruhsal bozukluklardan biridir ve aile, sosyal ilişkiler, akademik performans ve uyumlu işlevsellik gibi alanlarda önemli sorunlara neden olabilir (98). Kemirgenlerle yapılan çalışmalarda bu dönemde maruz kalınan sosyal stres faktörlerinin depresyon, anksiyete ve ödül mekanizması ilişkili davranışları etkilediği görülmüştür (99). Bu çalışmalarda öne çıkan stres modeli ise kemirgenlerin adölesan dönem boyunca tek başına yaşadığı emzirme sonrası sosyal izolasyon modelidir.

Son yıllarda yaşadığımız pandemi sürecinin var olan ruhsal bozuklukları alevlendirebildiği veya yenilerine zemin hazırlayabildiği bildirilmektedir. Çin'de yapılan çalışmalarda pandemi sürecinde anksiyete, depresyon ve uyku bozukluğu yaşayan bireylerin sayısında büyük bir artış olduğu gözlenmiştir (100). Salgının toplumda yalnızca hasta olma korkusu ve çaresizlik hissine yol açmadığı, aynı

zamanda izolasyon ve karantina gibi önleyici çalışmalar ile özgürlüklerin kısıtlanmasının ruhsal açıdan etkileri geçmişteki salgınlarda da gözlenmiştir (100, 101). Ek olarak, karantina önlemleri; yalnızlık, sevdikleriyle fiziksel mesafe gibi faktörlerle birlikte uzun süreli olarak devam ettiğinde, anksiyete ve kronik stres gibi psikolojik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (66).

Sosyal bağlantı, insanların duygusal dengeyi sağlamada, stresle başa çıkmada ve kriz durumlarında ruhsal dayanıklılığın geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. Ancak, yalnızlık ve sosyal izolasyon stres yükünü artırır ve genellikle ruhsal, kardiyo sistemi ve bağışıklık sistemini olumsuz etkileyebilecek zararlı sonuçlara yol açabilir (53, 102).

2.3. Ergenlik Dönemi

Adölesanlar, sosyal çevrenin beyin gelişimi, benlik kavramı oluşturma ve zihinsel sağlık gibi işlevlerin önemli olduğu benzersiz bir dönemdedir. Hall'a göre insan evrimindeki ilkellikten uygarlığa geçiş, ergenlik ile olmaktadır (103, 104).

Bireyler çocukluktan erişkinliğe geçerken cinsel olgunluğun yanı sıra ebeveynlerinden bağımsız kendi hayatlarını kurabilmeleri için gerekli bilişsel, duygusal ve sosyal becerilerini geliştirirler (105). Bu gelişmelerin görüldüğü dönem "ergenlik" ya da "adölesan" olarak isimlendirilir (106). Ergenlik, bireylerin yaşam döngülerinde kapsamlı nöronal ve davranışsal değişikliklerin ortaya çıktığı; bilişsel, duygusal ve sosyal gelişim kazandıkları önemli bir evredir (77). Ayrıca bireylerin ailelerinden bağımsız olarak sosyal çevreleriyle etkileşime girerek bir arayış içerisinde oldukları ve bu sebeple sosyal stres faktörlerine daha duyarlı oldukları bir dönemdir (105). Bu dönemin yaş ile tanımlanması toplumlara göre farklılık gösterebilmektedir.

Farelerde ve sıçanlarda ergenlik, genellikle doğum sonrası 21-60 gün aralığında kabul edilmektedir. İnsanlarda ise 12-18 yaş aralığı ergenlik dönemini kapsar (3, 107). Tireli ve ark. tarafından yapılan çalışmada sıçanlar, postnatal 21-34. günler arası prepubertal/erken ergenlik, 34-46. günler arası orta-ergenlik ve 46-59. günler arası geç ergenlik olarak adlandırılarak üç döneme ayırmışlardır (108). Literatürde ergen veya yetişkin olarak sınıflandırılan kemirgenlerin yaşlarında önemli farklılıklar olduğu unutulmamalıdır (109). Sıçanlar, doğumdan sonraki 60. günden

itibaren üreme fonksiyonlarının gerçekleşmesiyle erişkin kabul edilirler (110, 111). Kemirgenlerde ergenlik, beyin gelişiminin önemli bir dönemidir ve beyin hacmi bu süre zarfında artış gösterir (112, 113). Adölesan dönemde hücre çoğalma hızı ve dendrit yoğunluğu, erişkinlere kıyasla daha yüksektir (112, 114). Bu, beyin plastisitesinin ve sinir bağlantılarının şekillendiği bir dönem olduğunu göstermektedir. Ergenlik, kemirgenlerde beyin gelişiminin dinamik bir evresidir. Bu dönemde, hücre çoğalması hızlanırken, sinir bağlantıları ve dendritlerin gelişimi de hızlanır. Bu süreçler, ergenlik dönemindeki kemirgenlerin öğrenme, bellek ve diğer kognitif fonksiyonların oluşumunda önemli bir rol oynar.

Farelerde yapılan çalışmalarda adölesan döneme denk gelen emzirme sonrasında (postnatal 21. gün) bir haftadan fazla süren sosyal izolasyon modelinde dikkat azalması, sosyal bağlanmada azalma ve koşullu korku belleğinde gerileme gibi davranış bozuklukları görülmüştür (115). Yine bu dönemde maruz kalınan sosyal stres faktörlerinin depresyon, anksiyete ve ödül mekanizması ilişkili davranışları etkilediği gösterilmiştir (116).

Beyin gelişimiyle karakterize olan ergenlik döneminde (117), bağımsız düşünmenin gelişimi, bilişsel işlevlerde artış (işleyen bellek, dikkat, tepki), akran odaklı sosyal etkileşimler ve ayrıca risk alma, ödül alma davranışı eşlik eder (118). Ergen beyni, çevresel zararlı uyaranlara karşı duyarsızdır. Artan duyarlılığa katkıda bulunan önemli bir faktör, ergen beyni tarafından oluşturulan plastisitedir (119, 120). Nöronal büyüme, dendritik ve sinaptik filizlenme, miyelinizasyon, ergenlik dönemi boyunca devam etmektedir (121). Bu fonksiyonlar, gelişim döneminin ayırt edici özelliklerindendir (121). Artmış olan plastisite, belirli mental bozuklukların oluşmasına karşın duyarlılığın artmasına da katkıda bulunabilir (122). Beyinde bu durumlar için önemli olan iki anahtar bölge vardır: öğrenme ve bellek için hipokampus; dürtüsellik ve biliş için PFC.

2.3.1. Stresin Ergenlik Dönemine Etkisi

Memelilerde beyin gelişimi intrauterin dönemde başlar ve ergenliğin sonuna kadar devam eder. İnsanlarda birçok bozukluk genellikle ergenlik döneminde başlar (107). Amigdala, hipokampus ve PFC gibi birçok nörotransmitter ve sinyal yolağı

sisteminin bulunduğu beyin bölgelerindeki glukokortikoid reseptörlerinin adölesan dönemde çok yüksek seviyelere çıktığı bilinmektedir (123). Bu durumun hem adölesan hem de erişkin dönemde beyni stres uyaranlarına daha da duyarlı hale getirdiği ifade edilmektedir (124). Birçok insan çalışması, ergenlerin stres faktörlerine maruz kalmaları sonucunda yetişkinlere göre daha yüksek stres seviyelerine sahip olduklarını göstermiştir. Ayrıca, ergenlerde strese karşı kardiyak reaktivitenin arttığı ve stres kaynaklı kortizol seviyelerinin yetişkinlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (4, 125). Dolayısıyla ergenlik dönemi, stres faktörlerine maruz kalmaya karşı daha duyarlı olabilir (4) ve bu dönemdeki stres, nöral sistemi yetişkinlere göre çok daha fazla etkiler; çünkü ergenlik dönemi boyunca hipokampusun hacmi, hücre sayısı ve dendrit yoğunluğu gelişmeye devam etmektedir (126). Bu nedenle, ergenlerin stresle başa çıkma mekanizmalarını geliştirmeleri ve stres yönetimi becerilerini öğrenmeleri önemlidir.

2.4. Egzersiz

Hareket, doğuştan gelen temel bir özelliktir. Geçmiş dönemlere bakıldığında cezalandırma sistemlerinin çoğu hareketsizlik üzerine kurulmuştur. Lokomotor aktivite, son derece avantajlı ve aynı zamanda yaşamı tehdit edici de olabilir. Bir yandan lokomotor aktivite, bir canlının yiyecek aramasına, çiftleşmesine, savaşmasına veya kaçmasına olanak sağlarken, diğer yandan, çoğu avını hareketi algılayarak tespit eden avcılar tarafından daha fazla tespit edilme riski taşır. Dolayısıyla, tehlike ya da güvenliği ifade eden çevresel ipuçlarına, hareketi hızla adapte etme becerisi, hayatta kalmak için bir avantaj sağladığı düşünülmektedir (109, 127). Bu tür temel ipuçlarından biri de akranların varlığıdır. Farelerin, kendi yaş gruplarındaki diğer farelerin yokluğunda olumsuz veya yeni deneyimlerle karşılaştıklarında daha az hareket etme eğiliminde olduklarını gösteren önceki çalışmalara dayanarak, ev kafesi ortamında bir kafes arkadaşının yokluğunun, anksiyete benzeri davranışlara benzer şekilde hareketliliğin azalmasına neden olacağı düşünülmüştür (128). Gerçekten de, sosyal olarak izole edilmiş farelerin, eşleştirilmiş (her kafeste aynı yaş grubundan iki fare olacak şekilde) farelere kıyasla daha düşük bir aktivite seviyesine sahip bulunmuştur (129).

Fiziksel aktivite, vücut hareketleriyle birlikte enerji tüketimine yol açan herhangi bir bedensel hareket olarak tanımlanabilir. Günlük yaşamda fiziksel aktivite, işle ilgili faaliyetler, spor, kondisyon amaçlı hareketler, ev işleri gibi farklı kategorilere ayrılabilir. Egzersiz ise, planlı, yapılandırılmış ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirilen fiziksel aktivitelerin özel bir alt tipidir. Egzersiz aynı zamanda fiziksel performansın bir veya daha fazla unsurunun geliştirilmesi veya korunmasını da içerebilir (130, 131).

2.4.1. Egzersiz Tipleri

Hayvanlar ile yapılan çalışmalarda akut egzersiz, üç haftadan daha kısa süreli fiziksel aktivite olarak tanımlanmaktadır. Egzersiz paradigmalarının çoğunda koşu tekerleği gibi gönüllü fiziksel aktiviteler kullanılırken, bazı paradigmalarda yüzme veya motorlu koşu bandında koşma gibi zorunlu egzersizler de kullanılmaktadır.

Kronik egzersiz, tek bir egzersiz dönemini temsil eden akut egzersizden farklı olarak, kısa veya uzun bir süre boyunca tekrarlanan egzersiz miktarı olarak tanımlanmaktadır (132). Egzersizin insanlarda önemli terapötik ve rehabilite edici faydaları olduğu gösterilmiştir. Beyin de egzersizin etkilerinin en büyük faydalanıcılarından biridir. Egzersiz, hafif, orta şiddette anksiyete ve depresyon tedavisi (133) ve stresi azaltmak (134) için kullanılmış olup bu anlamda olumlu yanıtlar alınmıştır.

Egzersiz, farklı şekillerde sınıflandırılabilmektedir;

Aerobik egzersiz, büyük kas gruplarının sürekli ve ritmik bir şekilde hareket ettiği, ancak normal aktivitelerden daha fazla oksijen gerektirmeyen egzersizlerdir. Aerobik egzersizler, uzun süreli ve düşük yoğunluklu egzersizlerdir. Koşu bandı (treadmill) üzerinde düşük hızda koşmak veya yüzme, kemirgenlerde aerobik egzersize örnek olarak verilebilir. Bu tür egzersizler, solunum ve kalp sistemi üzerinde uzun süreli bir etkiye sahiptir ve kaslarda oksijenli enerji üretimini destekleyerek dayanıklılığı artırır. Ayrıca aerobik egzersizler, metabolizmayı hızlandırarak vücuttaki yağ oranını azaltabilir.

Anaerobik egzersiz, hızlı kas kasılmaları ve yüksek enerji harcamaları gerektiren fiziksel aktiviteleri ifade eder. Kemirgenlerde yapılan araştırmalar,

anaerobik egzersizin kas kitlesinde artışa neden olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, kısa süreli yüksek yoğunluklu anaerobik egzersizin, kemirgenlerde beyin fonksiyonlarını artırabileceği ve belleği iyileştirebileceği öne sürülmüştür. Ancak, aşırı yüksek yoğunluklu anaerobik egzersizlerin kemirgenlerde stres ve yorgunluğa neden olabileceği, hatta bazı durumlarda kalp yetmezliği gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceği de bilinmektedir. Kemirgenlerde yapılan araştırmalarda, koşu bandı veya yüzme tankı gibi platformlarla yapılan yüksek yoğunluklu interval antrenmanları gibi anaerobik egzersizler kullanılmaktadır. Bu egzersizler, kısa süreli ve yüksek yoğunluklu olduğu için vücutta anaerobik enerji üretimini tetikler ve kasların dayanıklılığını artırır. Ayrıca, yüksek yoğunluklu anaerobik egzersizlerin, insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması üzerinde olumlu etkileri olduğu da gösterilmiştir. Kemirgenlerde dikey zıplama, yüksek yoğunluklu yüzme veya yüzme sprintleri, merdiven tırmanma gibi egzersizler de anaerobik egzersizlere örnek olarak verilebilir.

Örneğin, sabit hızda koşu yapan sıçanlar genellikle aerobik egzersiz yapıyorlardır; çünkü bu tür bir egzersizde, oksijen alımı ve enerji üretimi dengeli bir şekilde gerçekleşir. Ancak, egzersiz yoğunluğu ve süresi artarsa, sıçanlar anaerobik enerji üretimine geçebilirler. Bu nedenle, sıçanların yarım saat boyunca sabit hızda koştuğu bir egzersiz sırasında aerobik enerji sistemi daha ağırlıkta olsa da, egzersiz şiddeti ve süresi artarsa anaerobik enerji sistemine de katkı sağlayabilirler.

Egzersizin etkisi, yapılan zamanın yanı sıra fiziksel aktivitenin türüne, süresine ve yoğunluğuna bağlı olarak da değişebilir. Kemirgen çalışmalarında, dönen tekerlek ve koşu bandı gibi egzersiz tipleri, fiziksel egzersizin etkilerini incelemek için en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Özellikle koşu bandı egzersizi, insanlardaki isteksiz egzersizlere daha benzer olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada hayvanlara elektriksel uyaranla koşu bandında egzersiz yaptırılmış ve bu tür egzersizin stres seviyesini artırabileceği ve sağlık üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceği belirtilmiştir.(135). Öte yandan, dönen tekerlek kullanılarak yapılan egzersiz genellikle hayvan modellerinde gönüllü egzersiz olarak kabul edilir ve sistemik stresi tetiklemez. (136). Özellikle gönüllü dönen tekerlek kullanımı ve belirli bir süre koşu bandında koşma şeklinde yapılan isteksiz egzersizin hastalıklar üzerindeki etkisi, son yıllarda büyük ilgi görmektedir

2.4.2. Egzersizin Anksiyete Üzerine Etkisi

Düzenli aerobik egzersiz, ergen sıçanlarda uzamsal öğrenme ve belleği geliştirmektedir (34). Egzersizin insanlarda anksiyete bozukluğu gibi stresle ilişkili durumlara karşı direnci artırabileceği öne sürülmüştür (137). Hayvanlarda kronik gönüllü egzersiz ile anksiyete benzeri davranış arasındaki ilişkiye dair veriler çelişkilidir. Kronik gönüllü egzersizin anksiyete benzeri davranışları azalttığını öne sürülürken (138, 139), egzersizle birlikte anksiyete seviyelerinin arttığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (140, 141). Pietropaolo ve ark. egzersiz ve anksiyete arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (142). Anksiyete seviyeleri, hem gönüllü hem de gönülsüz egzersiz protokollerine ilişkin çalışmaların sonuçları arasında değişiklik göstermiştir.

Antidepresan/anksiyolitik etki üretmeye veya artırmaya yönelik farmakolojik olmayan yaklaşımların önemli klinik önemi ve çekiciliği vardır. Hem klinik hem de klinik öncesi çalışmalar, fiziksel aktivite veya egzersizin antidepresan benzeri etkiler üretebileceğini göstermektedir (143, 144).

Çeşitli çalışmalar ve meta-analizler, egzersizin anksiyete düzeyinin azalmasıyla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle primatlardaki kronik stres modellerinde, hipokampusun aşırı artan glukokortikoidlerin zararlı etkilerine karşı duyarlı olduğu ve bu durumun nörojenez sürecini bozduğu gösterilmiştir. Bu tür hayvan modellerinde yapılan birçok çalışma, egzersizin hipokampal nörojenez üzerinde düzenleyici etkilerini ortaya koymuştur. Egzersiz, anksiyete bozukluklarının patofizyolojik mekanizmalarında rol oynayan büyüme faktörleri ve nörotransmitterlerin miktarını artırarak, β-endorfinler, VEGF, BDNF ve serotonin gibi bileşikler aracılığıyla bu etkisini göstermektedir (102).

Diğer yandan, bazı insanlar, egzersizin neden olduğu fiziksel stres ve yorgunluk nedeniyle anksiyete yaşayabilirler. Bununla birlikte, egzersiz, beyinde endorfin gibi mutluluk hormonlarının salınımını artırarak kişinin ruh halini olumlu yönde etkileyebilir. Ayrıca, düzenli egzersiz yapmak, stres yönetimine yardımcı olabilir ve dolayısıyla anksiyete seviyelerini azaltabilir. Egzersizin anksiyete üzerindeki etkisi bireyseldir ve kişiden kişiye farklılık gösterebilir.

2.5. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofin terimi, "nöron" yani sinir hücresi ve Yunanca kökenli "trophe" yani beslenme kelimesinin birleşmesiyle oluşturulmuştur. Nöral bağlantıların gelişimi, olgunlaşması ve sürdürülmesinin; anksiyete, depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere başlıca mental bozuklukların patogenezinde kritik bir rol oynadığına dair kanıtlar birikmiştir. Bu gelişimsel ve homeostatik nöral süreçler, nöronların ve glial hücrelerin fizyolojisini düzenlemek için belirli reseptörler üzerinde etkili sinyal peptitleri olan nörotrofik faktörler tarafından kontrol edilmektedir (145). Bu faktörlerin düzgün işlevi, sinir sisteminin sağlığı için kritiktir ve bazı nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Nörotrofinler, merkezi sinir sisteminde nörogenez ve nörokoruma süreçlerini etkileyen ve nöronal plastisiteyi düzenleyen proteinlerdir. Bu proteinler, sinir hücrelerinin büyüme, hayatta kalma ve işlevselliğini destekleyerek sinir sisteminin sağlıklı işleyişini sağlarlar (146).

Beyindeki nörotrofik faktörler arasında BDNF, VEGF, NGF, nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4/5 (NT-4/5) gibi çeşitli proteinler bulunur. Beyinde etkili olan ve birçok farklı molekülü içeren çeşitli büyüme faktörü ailelerinden olan bu nörotrofik faktörler; sinir hücrelerinin, sağlığı, işlevi, hayatta kalması, büyümesi ve hücresel farklılaşması (yeniden yapılanma ve sinir hücreleri arasındaki bağlantıların düzenlenmesi için gerekli olan sinyallerin iletimi) gibi önemli işlevleri destekleyen polipeptitlerdir. İskemi sonrası glial hücrelerin aktivasyonu ve nörotrofik faktör üretiminin artmasıyla birlikte, kortikal yayılan depresyonun sadece akut dönemde değil aynı zamanda kronik dönemde de iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Bu süreçte, glial hücrelerin rolü önemlidir çünkü nöroprotektif faktörlerin salgılanması ve hasarlı bölgenin onarılmasında aktif bir rol oynarlar. Bu mekanizmalar sayesinde, beyindeki iskemi sonrası hasarın etkileri azaltılabilir ve uzun vadede iyileşme sağlanabilir (142). Sinaptik plastisite üzerinden gerçekleşen etkilere hücre içi sinyal yolakları ve nörotrofik faktörler aracılık etmektedir (147).

2.5.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BDNF'nin 1982'de saflaştırılmasından bu yana, beyin gelişimi, fizyolojisi ve patolojisindeki merkezi rollerine ilişkin çok sayıda kanıt elde edilmiştir. BDNF, nörotrofik büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir ve literatürde kasların kasılma

hareketini düzenleyen bir miyokin olarak tanımlanmaktadır (148). BDNF, gelişmekte olan ve yetişkin memeli beyninde (149) ve bununla birlikte kas (150) ve yağ dokusu (151) gibi çeşitli periferik dokularda büyük ölçüde salınmaktadır. BDNF, başlangıçta, substantia nigranın dopaminerjik nöronları için bir trofik faktör olarak tanımlanmıştır (152). Tropomiyozin reseptör kinaz B (TrkB), tirozin kinaz B adıyla da bilinir ve nöronların çoğalması, farklılaşması, hayatta kalması gibi birçok nöronal süreçte önemli bir rol oynayan bir reseptördür. TrkB'nin aktivasyonu, nörogenez, sinaptik plastisite, bilişsel işlev gibi beyin plastisitesinin çeşitli yönlerinde etkinlik gösterir (149, 153, 154). TrkB, nörotrofik büyüme faktörleri (örneğin BDNF) ile etkileşime girerek hücre içi sinyal yolaklarını aktive eder ve nöronların gelişimini, fonksiyonunu ve hayatta kalmasını sağlar. Bu şekilde TrkB, sinir sistemindeki plastisite süreçlerinde kilit bir rol oynar ve nöronal iletişimi, sinaptik bağlantıları ve nöronal ağların şekillenmesini etkileyerek beyin işlevinin düzenlenmesine katkıda bulunur (155, 156, 157).

Günümüzde yapılan çalışmalar, merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöronların üretimi, gelişimi, korunması ve plastisiteyi desteklemedeki rolü iyi bilinen BDNF'nin kognitif fonksiyonlardaki olası rolüne odaklanmıştır. Prefrontal korteks (PFC), striatum, hipokampus, korteks, septum nöronları, serebellum ve motor nöronlar gibi beyin bölgelerinde faaliyet gösteren BDNF, sinaptik plastisiteyi arttırarak nöronların sağkalımını destekler. Bu etkisi sayesinde bilişsel süreçlerle ilişkili alanlarda performansının arttıracağı gösterilmiştir (158). Ek olarak, BDNF'nin nöronlar üzerindeki etkisi sadece trofik (besleyici) etkisiyle sınırlı değildir. Aynı zamanda nörotransmitterlerin salınımını düzenleyen sinyal iletim yollarını etkileyerek sinaptik plastisitenin düzenlenmesine de katkıda bulunur. Özellikle glutamat ve GABA gibi önemli nörotransmitterlerin salınımını etkileyerek sinaptik iletişimi modüle eder. Böylece, BDNF'nin sinaptik plastisite üzerindeki etkisi, nöronlar arasındaki iletişimi düzenleyerek sinir sisteminin esnekliğini sağlar. Bu mekanizma, öğrenme, bellek ve diğer bilişsel işlevlerin oluşumunda önemli bir role sahiptir (159). Sinaptik iletim üzerindeki bu etkiler, öğrenme ve bellek süreçleri sırasında hipokampusta meydana gelen uzun vadeli güçlenme ile ilişkilendirilmiştir (160). MSS'deki aktiviteye bağlı temel değişikliklerin, özellikle neokorteks ve hipokampus gibi bölgelerde sinaptik iletimin BDNF'teki modifikasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Neokorteks,

beyindeki korteks bölgesinin en yeni kısmıdır ve diğer korteks bölgeleri ile birlikte düşünme, algılama, hareket etme ve dil üretme gibi birçok karmaşık zihinsel işlevi yerine getirir. Bu bölge, frontal lobun ön kısmında ve temporal lobun alt kısmında yer alır. İnsan beyninin evrimi sürecinde neokorteks gelişmiş ve daha karmaşık düşünce işlevlerini mümkün kılmıştır. BDNF'ye bağlı sinaptik plastisitenin patolojik seviyeleri epilepsi ve kronik ağrı duyarlılığı gibi durumlara katkıda bulunabilirken, BDNF'nin trofik özelliklerinin uygulanması nörodejeneratif hastalıklarda ve hatta belki de nöropsikiyatrik hastalıklarda yeni tedavi seçeneklerine yol açabilir (161, 162) ve bu nörodejeneratif hastalıkları önleyebilir veya hastalıkların oluşmasını geciktirebilir. Yapılan araştırmalar, bu beyin bölgelerindeki (hipokampus ve neokorteks) aktivitenin BDNF ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Örneğin, egzersiz gibi aktiviteler sinaptik iletiyi artırarak BDNF salınımını uyarabilir ve hipokampus ve neokorteksin işlevini iyileştirebilir. Benzer şekilde, stres faktörleri de BDNF seviyelerini etkileyebilir ve hipokampusun yapı ve fonksiyonlarını bozabilir. Mevcut kanıtlar bol miktarda bulunan hipokampal BDNF'nin uzamsal öğrenme ve bellek süreçlerinde rol oynadığını göstermektedir (163, 164, 165). Fiziksel egzersiz, diyet kısıtlaması ve barınma koşulları gibi çevresel koşulların BDNF seviyelerinde değişikliklere ve kognitif fonksiyonlarda eş zamanlı değişikliklere neden olabileceği de gösterilmiştir.

BDNF; NGF, NT-3 ve NT-4 de içeren nörotrofin büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir (166). Diğer NTF'lere benzer şekilde, BDNF ilk olarak olgun forma bölünen bir öncü protein olan proBDNF olarak sentezlenir (167). BDNF öncelikle bir transmembran reseptörü olan TrkB'ye bağlanır. NT-4 de tercihen TrkB'ye bağlanırken, NGF, TrkA (tropomiyozin reseptör kinaz A) ve NT-3, TrkC (tropomiyozin reseptör kinaz C) reseptörü için en yüksek çekime (afiniteye) sahiptir. ProBDNF de dahil olmak üzere pronörotrofinler de biyolojik olarak aktiftir ve hepsi pan-seçici bir p75 nörotrofin reseptörüne bağlanır (168). Sırasıyla Trk ve p75 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla, olgun nörotrofinler ve pronörotrofinler hedef hücreler üzerinde zıt etkiler üretebilir. Dolayısıyla, proBDNF, apoptoz (hücre ölümü) ve uzun süreli sinaptik depresyona aracılık ederken, olgun BDNF daha ziyade nöronal sağkalımı, büyümeyi, farklılaşmayı ve sinaptik uzun süreli güçlenmeyi destekler (169, 170). Gelişim boyunca BDNF hücresel çoğalma, göç ve fenotipik farklılaşmada

önemli bir rol oynar (146, 149). BDNF ayrıca olgun beyinde nöronal fonksiyonların sürdürülmesi, nöronların yapısal bütünlüğü ve nörogenez için de gereklidir (149, 162).

2.5.2. Nöron Büyüme Faktörü

Nörotrofinlerin keşfi ilk olarak sinir büyüme faktörünün tanımlanmasıyla başlamıştır (146, 171). NGF, ilk bulunan nörotrofin olarak 1950'lerin başında keşfedilmiştir (172). Bu keşif, Rita LeviMontalcini ve Stanley Cohen arasındaki işbirliğiyle, bu bilim insanlarına Nobel ödülü kazandırmıştır (173). İzole edilen ve NGF olarak tanımlanan bir maddenin civciv embriyolarının gangliyonlarına eklenmesinin, gangliyonlardan sinir liflerinin büyümesine neden olduğunu bulmuşlardır. NGF'nin nörogenez üzerindeki etkilerine ek olarak, diğer çalışmalar NGF uygulamasının kılcal damar yoğunluğunu da önemli ölçüde arttırabileceğini belirtmiştir. Örneğin, Romon ve ark. (174) bağışıklık sistemi baskılanmış farelerde endojen NGF'nin implante edilmiş meme kanseri hücrelerinde önemli anjiyogeneze neden olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca NGF uygulaması civciv embriyosunda (175), farelerin iskemik arka bacaklarında (176) ve sıçan kornealarında (177) anjiyogenezi sağlamıştır. Anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşumu veya var olanların yeniden yapılandırılmasıdır. Bu süreç normal gelişim, yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu gibi birçok fizyolojik süreçte yer alır. Aynı zamanda, tümör büyümesi ve metastazı gibi patolojik süreçlerde de anjiyogenez önemli bir rol oynar. Anjiyogenez, bir dizi hücresel ve moleküler mekanizma aracılığıyla düzenlenir ve VEGF gibi birçok faktör tarafından kontrol edilir.

Merkezi ve periferik sinir sisteminde, özellikle beyindeki hipokampus, PFC, serebral korteks ve amigdalada (178) ve de bağırsak, mesane, kan, pankreas, timus, gibi dokularda yaygın olarak eksprese edilmektedir (179). Hipokampus, öğrenme, bellek ve duygusal düzenleme gibi işlevlerle ilişkili bir beyin bölgesidir. Özellikle, yeni bilgilerin kodlanması ve uzun vadeli bellek oluşumunda önemli bir rol oynar. Aynı zamanda, stres ve anksiyete gibi duygusal durumların düzenlenmesinde de etkilidir. Serebral korteks, beyin kabuğunun en dış tabakasını oluşturan büyük bir yapıdır ve farklı bölgeleri ile motor kontrol, duyusal işleme, bilişsel işlevler ve duygu düzenleme gibi çeşitli işlevleri yerine getirir. PFC, serebral korteksin ön kısmında yer alan bir bölgedir ve özellikle planlama, karar verme, problem çözme, düşünsel

esneklik, dikkat ve duygu düzenleme gibi bilişsel ve duygusal işlevlerde kritik bir rol oynar. Amigdala, beynin temporal lobunda yer alan bir yapıdır ve özellikle korku, endişe ve stres gibi duygusal tepkilerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca bellek işleme, sosyal etkileşim ve karar verme gibi işlevlerde de etkisi olduğu düşünülmektedir. Amigdala, beyindeki diğer yapılarla da karmaşık bir şekilde etkileşime girdiğinden, beyin fonksiyonlarının çok yönlü ve entegre bir şekilde düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

NGF, diğer nörotrofinlerden ayıran iki önemli özelliğe sahiptir. İlk olarak, farklılaşmış nöronların işlevlerini düzenleyerek büyümelerini kontrol eder. Yani, hücre çoğalması yerine büyüme süreçlerini düzenler. İkinci olarak, NGF, periferdeki dokular veya NGF'ye duyarlı nöronların aksonlarıyla temas halinde olan diğer nöronlar tarafından büyük miktarda sentezlenir. Periferde, NGF ve diğer nörotrofinlerin doku kaynakları genellikle nöronal olmayan hücrelerdir. Ancak, MSS'de bu proteinler, nöronlar tarafından fizyolojik koşullar altında daha fazla sentezlenir. (180). NGF'nin nörotrofik etkilerinin yanı sıra, endokrin ve bağışıklık sistemi hücrelerini de etkileyebildiği bilinmektedir. NGF'ye duyarlı olan hücreler, humoral immün yanıtın düzenlenmesinde görevlidir. Lezyon veya inflamasyon bölgelerinde NGF birikimi gözlenir ve bu inflamatuar uyaranlar NGF üretimini artırabilir (181). Çeşitli çalışmalar NGF'nin bilişsel işlevde de rol oynadığını göstermektedir (182, 183, 184)

2.5.3. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEGF, özellikle endotel hücrelerde bulunan ve hücre bölünmesini tetikleyen bir rolü olan dimerik bir proteindir. Ayrıca, VEGF'nin birçok mekanizma aracılığıyla damarlanmayı arttırdığı bilinmektedir (185, 186, 187). Gelişimsel aşamalarda, rejenerasyon sürecinde, doku onarımında ve tümör oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (185, 186, 187). Fareler üzerinde gerçekleştirilen birçok hipoksi ve iskemi çalışması, nöronal iyileşme için dokuda yeni damarların oluşumunun gerekliliğini ve nöronların bu oluşan damarlar aracılığıyla beslendiğini göstermiştir (188, 189). VEGF ve bu faktörün reseptörüyle ilişkili sinyal mekanizmalarının aktivasyonu, yalnızca damar oluşumunu arttırmakla kalmaz, aynı zamanda

fonksiyonel iyileşmeyi de artırarak beyin hasarı sonrası nöronal iyileşmeyi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (190, 191).

VEGF, egzersiz ile birlikte artmaktadır. VEGF etkinliğindeki artışların yanı sıra, VEGF için reseptörlerin ekspresyonunun da artacağı sonucu çıkacaktır; VEGF, reseptörlerine başarılı bir şekilde bağlanmazsa, egzersize yanıt olarak kan damarı yoğunluğu üzerinde önemli bir etkiye sahip olamaz. İki yüksek afiniteli VEGF reseptörü olan flk-1 ve flt-1 farklı işlevlere sahiptir. Flk-1 reseptörünün, embriyogenez sırasında vaskülatürün oluşumunda hayati olduğu gösterilmiştir, çünkü bu reseptöre sahip olmayan fareler, yeterli bir vasküler besleme sistemi oluşturamama nedeniyle rahimde ölürler (192, 193). Olgun hayvanlarda, normal koşullar altında, flk-1 reseptörü ekspresyonu, gelişmekte olan embriyolardaki ekspresyonuna kıyasla önemli ölçüde azalmıştır (194). Tersine, flt-1 reseptörü damar sisteminin oluşumundan sorumlu değildir, aksine damar yapısının organizasyonundan sorumludur (195). flk-1 reseptörü gibi, flt-1 reseptörü de embriyogenez sırasında mevcuttur, ancak flk-1'den farklı olarak yetişkin dokularında büyük miktarlarda bulunur (196), bu da flt-1'in vasküler organizasyonu sürekli olarak sürdürmek için hareket edebileceğini gösterir (197). Flt 1'in embriyonik gelişim sırasında damar sisteminin aşırı büyümesini önleyen ve başarıyla oluşturulmuş kan damarlarını uyumlu bir ağ halinde organize eden anjiyogenez için bir "durdurma sinyali" olarak hizmet ettiği öne sürülmüştür (195, 198). Genel olarak, tüm bu bulgular, flk-1'in kan damarlarının oluşumuna ilişkin gerçek süreçte daha fazla yer almasına karşın, flt-1'in yeni oluşan vaskülatür ağının organizasyonu için daha önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, artan VEGF ekspresyonu ile birlikte, flk-1 egzersizine yanıt olarak hem flk-1 hem de flt-1'in artan ekspresyonunun yeni kılcal damarların oluşumunda yer alması ve flt-1'in yeni oluşan damar sistemini başarılı bir şekilde organize etmesi beklenecektir.

2.5.4. Stresin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi

Stres, NGF üretimini etkileyebilir ve hatta bazı durumlarda NGF seviyelerinde azalmaya neden olabilir. Araştırmalar, kronik stresin, beyindeki NGF düzeylerinin azalmasına neden olabileceğini ve bunun da nörodejeneratif hastalıkların riskini artırabileceğini göstermiştir (199). Bununla birlikte, akut stresin, NGF seviyelerinde artışa neden olabileceği de öne sürülmüştür (200).

Stresin hipokampusta hem VEGF hem de BDNF düzeylerini etkilediği bilinmektedir. Kronik stres, bu faktörlerin her ikisinin de seviyesini düşürmektedir (201, 202). BDNF'nin stres ve mental bozukluklar arasında önemli bir bağlantı oluşturabileceği, yapılan son araştırmalarda gösterilmektedir. Stres, ruhsal hastalıklar için iyi bilinen bir çevresel risk faktörüdür ve BDNF aracılığıyla sinyalizasyon üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir (203). Hayvan çalışmalarında BDNF'yi incelemek için immobilizasyon, ayak şokları veya zorla yüzme gibi çeşitli stres faktörleri kullanılmış ve bunların çoğunun, akut veya kronik stresin beyindeki BDNF ekspresyonundaki azalmalar nedeniyle bozulduğu gösterilmiştir (204, 205).

Stres durumlarında, VEGF seviyeleri artabilir. Bunun nedeni, stresin vücudun kan dolaşımı sistemini etkilemesi ve kan damarlarının daha hızlı büyümesine ihtiyaç duyulması olabilir. VEGF ayrıca, stresin neden olduğu hasarın onarımında da rol oynayabilir. Örneğin, stres nedeniyle oluşan yaraların iyileşme sürecinde, VEGF kan dolaşımını artırarak ve dokulara daha fazla oksijen ve besin sağlayarak iyileşmeyi hızlandırabilir (206).

2.5.5. Egzersizin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi

Egzersiz, özellikle hipokampus ve PFC gibi öğrenme ve bellek ile ilgili alanları etkileyerek bilişsel işlevlere katkı sağlar (35). Egzersizin PFC'deki BDNF ve VEGF seviyeleri üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir (33). BDNF ve VEGF'nin anksiyete ile ilişkili olduğu bilinmektedir. BDNF eksikliği hayvanlarda ve insanlarda agresif davranışlara ve anksiyete bozukluklarına neden olmaktadır (30, 207). VEGF salgılanmasında anksiyeteli ve depresif bireylerde düzensizlikler gözlenmiştir. Egzersizin hipokampusta ve kanda BDNF gibi nörotrofik faktörleri ve VEGF gibi anjiyotrofik hormonları arttırdığı gösterilmiştir (208). Fiziksel aktivite uygulanan farelerle karşılaştırıldığında, egzersiz yapmayan farelere göre öğrenme ve bellek yetenekleri açısından daha üstün performans sergileyen farelerin olduğunu gösteren kemirgen çalışmaları mevcuttur (209). Egzersizin ayrıca beyin gelişimini ve plastisitesini arttırdığı ve yaşlanmayla ilişkili nöronal ve kognitif gerileme sürecine karşı koyduğu da gösterilmiştir.

Egzersiz, beyin anatomisi ve morfolojisinde de önemli değişikliklere neden olur. Spesifik olarak, egzersizin beyinde anjiyogenezi ve nörogenezi indüklediği ve

hatta programlanmış hücre ölümünün normal süreçlerini düzenleyebildiği sürekli olarak gösterilmiştir (210, 211). Anjiyogenez, nörojenez ve apoptoz, birkaç farklı molekül tarafından kontrol edildiği bilinen süreçlerdir ve bunlardan bazıları egzersize yanıt olarak ifade modellerinde değişiklik gösterir. Egzersizden etkilenen bu moleküllerin çoğu, hedef hücreler ve hücre popülasyonları üzerindeki uygun reseptörlere bağlanarak nöronların büyümesini veya hayatta kalmasını destekleyen maddeler olan nörotrofik faktörler kategorisine girer (212, 213). Egzersize yanıt olarak değişen bazı büyüme faktörleri ve reseptörleri arasında VEGF (214), BDNF (215, 216) ve NGF (210, 217) bulunmaktadır. Bunlar, egzersizin kognitif fonksiyonları iyileştirmelerinde de rol oynamıştır (216, 218). Yine BDNF ve NGF'nin merkezi sinir sistemindeki nöronların hayatta kalmasını sağlama ve plastisiteyi desteklemedeki rolü iyi bilinmektedir.

Araştırmalar, egzersize yanıt olarak beynin çeşitli bölgelerinde NGF'de artışlar olduğunu da ortaya koymuştur (214, 219, 220). Zhu ve arkadaşlar (219), altı hafta boyunca dönüşümlü olarak 24 saat koşu tekerleğine erişimine izin verilen sosyal olarak barındırılan hayvanların hipokampus ve frontal kortekste sadece sosyal izolasyona maruz kalan hayvanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek NGF protein seviyelerine sahip olduğunu bulmuştur. Benzer şekilde, başka bir çalışmada, iki günlük tekerlekli koşudan sonra hipokampusta ve iki, dört ve yedi günlük tekerlekli koşuda kaudal kortekste NGF mRNA'da artışlar gözlenmiştir (220). Son olarak, Ding ve meslektaşları (214) koşu bandı egzersizi yaptırılan hayvanların striatum ve korteksinde NGF protein seviyelerinin önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır; bu bulgu striatumdaki kan damarı yoğunluğunda önemli artışlarla aynı zamana denk gelmiştir. NGF en çok nörogenez için önemli olsa da, NGF'nin egzersize yanıt olarak aktive olduğu ve artan NGF protein miktarıyla anjiyogenezin artışı, nörogenez ve anjiyogenezin örtüşen süreçler olduğunu ve VEGF ve BDNF'ye ek olarak NGF'nin de egzersize bağlı anjiyogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Radak ve ark. (218) biraz farklı bir egzersiz eğitimi paradigması kullanarak sıçanları sekiz hafta boyunca uzun süreli yüzme egzersizine (60-120 dakika) maruz bırakmış ve bazı hayvanlar daha sonra egzersiz yapmadıkları sekiz hafta boyunca " serbest bırakılmıştır". Yüzen hayvanlarda, hareketsiz kontrol sıçanlarına kıyasla

hipokampal NGF'de önemli artışlara doğru bir eğilim bulmuşlardır, ancak bu artış, NGF seviyeleri kontrol seviyelerinin altına düştüğünde, sekiz haftalık eğitimden sonra ortadan kalkmıştır.

Egzersizin kendisinin de VEGF ekspresyonunu arttırdığı ve egzersize bağlı anjiyogenezde hayati bir rol oynadığı gösterilmiştir (221). Çeşitli araştırmalar, hem VEGF mRNA hem de VEGF proteininin egzersize maruz kalan hayvanların çeşitli beyin bölgelerinde yukarı regüle edildiğini ve VEGF ekspresyonundaki bu artışa sıklıkla egzersiz yapan hayvanların beyinlerindeki kan damarı yoğunluğundaki bir artışın eşlik ettiğini göstermektedir (214, 221, 222). Tang ve ark. (221), bir saatlik yoğun koşu bandı egzersizinden sonra farelerin hipokampuslarında VEGF mRNA'sında ve proteininde artışlar belirlemişlerdir. Ek olarak, daha uzun süreli egzersiz, striatumdaki kan damarı yoğunluğunda önemli artışlar ve üç hafta boyunca bir koşu bandında egzersiz yapmış olan hayvanların korteksindeki kan damarı yoğunluğunda artış eğilimi ile sonuçlanmıştır (214). Daha sonraki bir çalışmada, bu yazarlar egzersize maruz kalan yaşlı hayvanların hem kortekslerinde hem de striatumlarında kan damarı yoğunluğunda önemli artışların yanı sıra hem VEGF mRNA'sında hem de proteinde artışlar bulmuşlardır (222). Bu bulgular, VEGF'nin egzersizle indüklenen anjiyogenezde yer aldığını göstermektedir ve ek araştırmalar daha da ileri gitmiş ve egzersizin VEGF ekspresyonunun egzersizle indüklenen artışlarında yer alan diğer proteinler üzerindeki etkisini araştırmıştır (223).

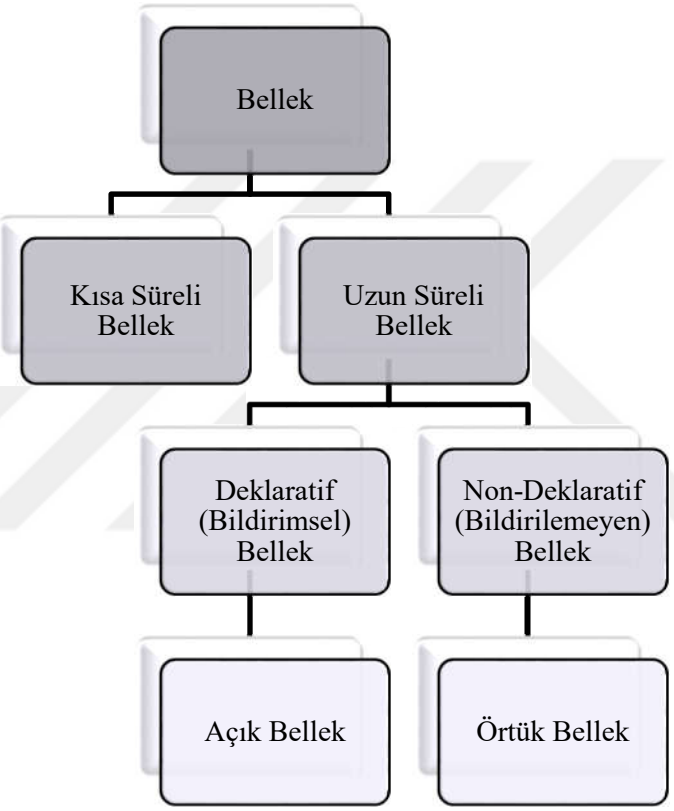
Egzersizin VEGF reseptörlerinin ekspresyonu üzerindeki etkisine ilişkin özel araştırmalar yapılmış ve bu reseptörlerde de önemli artışlar tespit edilmiştir (223). Egzersize yanıt olarak hem periferde hem de beyinde VEGF'nin eksprese edilmesi gibi, yüksek afiniteli VEGF reseptörleri, hem periferik (224, 225) hem de sinir dokularında (223) egzersiz eğitimine yanıt olarak önemli ölçüde yukarı doğru düzenlenmiştir.

Sonuç olarak egzersiz, beyindeki VEGF, NGF ve BDNF seviyelerini artırabilir. VEGF, egzersizin neden olduğu anjiogenez sürecinde önemli bir rol oynar ve beyin fonksiyonlarını geliştirerek nöroplastisiteyi destekleyebilir. NGF ve BDNF ise sinir hücresi büyümesi, hayatta kalması ve işlevinin korunması için önemlidir ve egzersizle artış gösterir. Bu nedenle, düzenli egzersiz, beyin sağlığı ve işlevi üzerinde

olumlu etkileri olan bu moleküllerin seviyelerini artırarak sinirsel plastisiteyi destekleyebilir.

Diğer yandan egzersiz, fiziksel aktivitenin artması nedeniyle vücutta bazı stres tepkilerine neden olabilir. Dolayısıyla egzersiz bir stres faktörü olmasından yola çıkarak bu NTF'in azalması da ihtimal dahilindedir.

2.6. Öğrenme-Bellek



Şekil 2. Belleğin sınıflandırılması.

Yeni bilgiler edinme ve bunları uzun süreli olarak saklama becerisine bakıldığında geniş bir literatür, belleğin genel olarak iki forma ayrıldığı fikrini desteklemektedir. Açık ya da bildirimsel bellek, kişinin akşam yemeğinde ne yediği ya da bisiklete binmeyi öğrenme aşamasında kullanılan olgusal bilgiye ilişkin belleğini ifade eder. Başka bir deyişle sözle ifade edilebilen bilginin bilinçli olarak hatırlanmasıdır (226). Buna karşılık, bildirimsel olmayan bellek, kişinin bisiklet sürerken dengeyi nasıl sağladığı gibi kolayca tanımlanamayan şeylere ilişkin bilgisini tanımlar. Çünkü artık birey bisikleti nasıl kullanması gerektiğini sözel olarak ifade

etmeye ihtiyaç duymaz. Bildirilemediği için de örtük bellek de denilmektedir. Bilgiyi "beyan etme" yeteneği dil gerektirdiğini düşündürse de, beyana dayalı öğrenme ve belleğin ölçümü basit davranışsal gözlem yoluyla gerçekleştirilebilir. Örtük bilginin ölçümü de davranışsal olarak ölçülebilir (226, 227). Bu nedenle, hem açık hem de örtük öğrenme ve belleğin ne ölçüde gerçekleştiğini incelemek için insan dışı hayvan modellerini kullanmak nispeten basittir.

Klasik koşullanma, nötr bir koşullu uyaranın (CS; örneğin, ton veya ışık) koşulsuz bir uyaranla (UCS, örneğin, ayak şoku veya yiyecek) tekrar tekrar sunulduğunda ortaya çıkan bir ilişkisel öğrenme ve bellek biçimidir, öyle ki tekrarlanan eşleştirmelerden sonra organizma CS ile sunulduğunda UCS'yi bekler. Hayvanlarda CS ve UCS arasındaki ilişkisel ilişkinin gücünü ölçmenin birkaç yolu vardır. Ses tonunun şoku öngördüğünü öğrenmenin yanı sıra, şokun verildiği ortam (bağlam) da koşullu korku tepkisine yol açar. Bir koşu tekerleğine iki haftalık serbest erişim, sıçanlarda bağlamsal korku koşullanmasını geliştirir; egzersiz yapan ve hareketsiz hayvanlar arasındaki en belirgin fark, edinim aşamasının erken bölümlerinde ortaya çıkar (228).

Klasik koşullanmaya ek olarak, hayvan modellerinde öğrenme ve bellek, biri Morris su labirenti olmak üzere çeşitli labirentler kullanılarak değerlendirilmiştir (229). Morris su labirenti (MWM), bir kaçış platformu içeren bir havuza yerleştirilen hayvanların sergilediği davranışların gözlemlenmesi yoluyla uzamsal öğrenme ve belleği değerlendirir. Platform opak su tarafından gizlendiğinden, hayvanlar platformun yerini bulmak ve sudan kaçmak için yalnızca labirent dışı ipuçlarına güvenmek zorundadır. Akut fiziksel aktivitenin kemirgenlerde MWM performansını artırdığı gösterilmiştir. On günlük gönüllü egzersiz, MWM'deki gizli platformun hem edinilmesini hem de tutulmasını artırmıştır (209) ve Vaynman ve meslektaşları (209) eğitimden sadece beş gün önce egzersiz yapan hayvanlarda MWM performansının arttığını gözlemlemiştir. Ayrıca, bir başka uzamsal bellek testi olan Y-mazede, karşılaştırılabilir düzeyde fiziksel aktivite sağlanan hayvanlar, görevin daha iyi edinildiğini ve bellekte tutulduğunu göstermiştir (230).

O'Callaghan ve ark. (230) yedi günlük zorunlu egzersizin nesne tanıma performansını iyileştirmek için yeterli olduğunu bildirmiştir. Ancak, O'Callaghan ve

ark. yedi günlük egzersizin ardından MWM performansında iyileşme gözlemlememiştir. Benzer şekilde, Mello ve ark. (231) hareketsiz kontrollerin MWM'deki platformu bulmalarının iki hafta boyunca gönüllü olarak egzersiz yapan hayvanlarla yaklaşık aynı zaman aldığını bulmuştur. Gönüllü egzersiz ve bilişsel performansa ilişkin tutarsız bulgular için çeşitli açıklamalar bulunmaktadır. Örneğin, özellikle MWM testinde, öğrenme performansını değerlendirmek için kullanılan çeşitli protokoller vardır ve bu protokollerden bazıları bilişsel kolaylaştırmayı tespit etmede diğerlerinden daha hassas olabilir (232). Bu bulguların bazılarının gönüllü ve zorunlu egzersiz paradigmalarındaki doğal farklılıklardan kaynaklanması ve stresin öğrenme ve bellek performansı üzerindeki etkilerini yansıtması da mümkündür. Zorunlu egzersiz, kemirgenlerde açık alanda ölçülen anksiyete benzeri davranışları artıran stresli bir durumdur (233) ve adrenal hipertrofi dahil olmak üzere HPA'nın kronik aktivasyonu ile yaygın olarak gözlenen semptomlarla ilişkilidir, bu da zorunlu koşu bandı koşusunun olumsuz etkileri olabileceğini gösterir (234). Zorunlu egzersizin bu etkileri, bazı değerlendirme paradigmalarında öğrenme ve bellek işlevini geliştirme kabiliyetini sınırlayabilir.

Kronik kaçınılmaz stres de insan dışı hayvan modellerinde öğrenilmiş çaresizlik üretir. Sıçanlarda, bir mekanizmalı kutuda elektrik şokundan kaçmaya çalışmanın gecikmesi, öğrenilmiş çaresizliğin bir göstergesidir. 4-12 haftalık gönüllü egzersizden 24 saat sonra, sıçanlar bir mekanizmalı kutuya yerleştirilmiş ve kaçış sürelerinde gecikme görülmüştür. Sonuçlar, fiziksel aktiviteye izin verilen hayvanların hareketsiz olan gruba kıyasla şoktan hemen kaçma girişiminde bulunduklarını açıkça göstermektedir (143, 235).

2.7. Nörogenez

Egzersiz sonrası deneyim kaynaklı plastisitenin bir türü, nörogenez olarak bilinen bir süreç olan yeni nöronların gelişimini içerir. Başlangıçta gelişime özel olduğuna inanılan nörogenez, kemirgenler, insan olmayan primatlar (236) ve insanlar (237) dahil olmak üzere yetişkin memelilerde tespit edilmiştir. Bu süreç bölgesel olarak spesifiktir ve hipokampusta meydana gelir (236). Hipokampustaki yeni nöronların bazıları sistemdeki ölü veya ölmekte olan nöronların yerini alırken, diğerleri yeni öğrenme işlevlerini destekliyor gibi görünmektedir (238, 239).

Yeni nöronların hayatta kalması, egzersizi takiben öğrenme ve bellek değişikliklerine katkıda bulunabilir. Kim ve ark. (210) art arda yedi gün boyunca 30 dakika gibi kısa bir süre zorla yapılan egzersizin ardından 5-bromo-2-deoxyuridine (mitotik bir hücre belirteci; BrdU) miktarının arttığını bildirmiştir.

Yetişkin nörogenezi için bir model olarak önerilen BDNF ve VEGF temelinde, nörotrofik ve anjiyojenik faktörler arasında bir ilişki vardır (25). BDNF, stresin neden olduğu hipokampus hasarını hafifletebilen trofik bir faktör olarak gösterilmiştir (22). Egzersize bağlı nörogenez yaşlı hayvanlarda bile meydana gelmektedir. Koşu protokolü sona erdiğinde 24 aylık olan egzersiz farelerinde artmış nöronal yoğunluk gözlenmiştir (240). Egzersize bağlı nörogenezin başlangıcı hızlıdır ve sıçanlarda sadece 12 saatlik gönüllü egzersizden sonra tespit edilebilir (241). Egzersizin nöronal etiketlemeyi artırmasının yolu, yüksek seviyelerde hücresel proliferasyonla ilişkili görünmektedir (33). Araştırmalar, egzersizin NGF, VEGF, BDNF gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir; bunlar egzersiz yapan hayvanlarda artan hücresel proliferasyondan sorumlu olabilir Ek olarak, egzersizle birlikte kan akışı (ve dolayısıyla metabolik destek) artar ve bu da egzersiz yapan hayvanlarda hücresel çoğalmanın artmasına katkıda bulunabilir (33, 242).

Egzersizin neden olduğu nörogenez sıklıkla öğrenme ve bellek performansındaki iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Sekiz haftalık zorunlu koşu bandı koşusunun ardından, genç erkek sıçanlar (egzersiz protokolünün başlangıcında 22 günlük), artan sayıda hipokampal CA1 ve CA3 nöronlarının yanı sıra üstün MWM performansı sergilemiştir (211). Bu bulgular, egzersizin hipokampusta nörogenezi ve nöronal sağkalımı desteklediğini ve bunun da kolaylaştırılmış öğrenme ve bellek performansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Egzersiz sonrası nörogenez ve gelişmiş bilişsel performans arasında bir ilişki olsa da, nörogenezin bilişsel kolaylaştırma için gerekliliği tam olarak araştırılmamıştır ve şu anda bu konuyla ilgili biraz çelişkili kanıtlar bulunmaktadır. Çalışmalar, nörogenezin zenginleştirilmiş bir ortamın kognitif fonksiyonlar için kritik bir faktör olmadığını göstermektedir (243).

Nörogenezin öğrenme ve bellek işlevine katkısı, yeni çoğalan nöronların mevcut öğrenme ağlarına hemen dahil edilmediğini öne süren son kanıtlarla daha da karmaşık hale geliyor. Bazı yeni nöronların, sonunda mevcut devrelere işlevsel olarak entegre oldukları açık olsa da, birkaç rapor bu entegrasyonun tamamlanması üç ila dört hafta süren biraz gecikmiş bir süreç olduğunu göstermektedir (244). Bu yeni nöronlar, tercihen dört ila sekiz haftalık olduklarında bu devrelere entegre edilirler (244). Ayrıca, yeni nöronların, çoğalmadan altı ila sekiz hafta sonra uzamsal bellek ağlarına alınma olasılığı iki kat daha fazladır. Bu veriler, tedaviden hemen sonra MWM'de bozulmuş nörojenezin görsel uzamsal belleği etkilemediğini, ancak 28 gün sonra bellek test edildiğinde performansı bozduğunu gösteren davranışsal çalışmalarla desteklenmektedir (245). Hipokampusta nöronal gelişim ve sinaps oluşumu ile ilgili anatomik veriler bu bulguları desteklemektedir. Hastings ve Gould (246) olgunlaşmamış granül hücrelerinin mitozdan sonraki dört ila on gün arasında aksonları CA3'e doğru uzatmaya başladığını, ancak bu hücrelerin BrdU etiketlemesinden yaklaşık üç hafta sonrasına kadar hiçbir olgun nöron fenotipi ifade etmediğini buldular. Ek olarak, yeni üretilen hücreler, mitozdan sonraki birkaç haftaya (15-17 gün) kadar dendritik dikenleri ifade etmemiştir (247).

Beyin fonksiyonları arasında yer alan öğrenme ve bellek, MSS içindeki çeşitli bölgelerin katılımıyla gerçekleşen karmaşık işlevlerdir (248). Bu süreçte limbik sistem, hipokampus, neokorteks, frontal loblar, bazal gangliyonlar, talamus, amigdala, serebellum ve olfaktör bulbus gibi beyin bölgeleri önemli bir rol oynar

Deneyimin (egzersiz, zenginleştirilmiş ortamlar ve motor beceri öğrenimi dahil) hayvanlarda öğrenmeyi kolaylaştırdığı mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, sinaptogenez (yeni sinapsların gelişimi), anjiyogenez ve nörogenez gibi yapısal değişiklikler de dahil olmak üzere, bilişsel performansın artmasına katkıda bulunduğu gösterilen genel deneyimle ilişkili bazı fizyolojik etkiler vardır (249, 250, 251). Deneyim ayrıca, yapısal değişikliklerle ilişkili olarak NGF, BDNF ve VEGF'nin artışı ile sonuçlanır (220, 252, 253). Çalışmamızda anjiyogenez ve nörogenez ile en çok ilişkili olan bir deneyim olarak düzenli aerobik egzersize, düzensiz fiziksel aktiviteye ve bu süreçlerin her biriyle ilişkili çeşitli büyüme faktörlerine odaklandık.

2.8. Hipokampus

Hipokampus terimi, Arantius adlı bir anatomist tarafından 1587 yılında gözlemlediği yapıyı denizatına benzeterek kullanılmış olup "ammon boynuzu" anlamına gelen Cornu Ammonis (CA) terimi de aynı zamanda kullanılmaktadır. Hipokampus, anatomik olarak dört bölümden oluşur: CA1, CA2, CA3 ve CA4 (gyrus dentatus). Bu bölgeler bellek oluşumu için önemlidir (14). Hipokampusun kuyruktaki kısmı CA1, kuyruğa yakın olan gövde kısmı CA2, baş bölgesine yakın olan gövde kısmı CA3 ve de baş bölgesi ise CA4 olarak adlandırılır. CA1 ve CA3, en büyük ve en iyi tanımlanan bölgelerdir.(254).

Hipokampusun CA1 bölgesinden en büyük çıktı, piramidal nöronlar aracılığıyla gerçekleşir. CA1 bölgesinde meydana gelen lezyonlar, öğrenme ve bellekte kayıplara neden olur, bu da belleğin bu bölgeyle ilişkisini gösterir. Entorinal korteksten gelen bilgiler, direkt ve de indirekt uyarıcı yollar ile CA1 bölgesine ulaşır. Perforant yollar olarak adlandırılan bu iki giriş yolu vardır. Direkt yol, entorinal korteksin üçüncü tabakasından başlamaktadır. Bu nöronların aksonları, CA1 nöronlarının distal apikal dentritleri üzerinde sinaps yaparak iletilmektedir. İndirekt yol ise bilginin entorinal korteksin ikinci tabakasından çıkarak üçlü sinaptik yol aracılığı ile CA1 bölgesine ulaştığı yoldur. İndirekt yolun ilk adımında bilgi, entorinal korteksin ikinci tabakasından çıkarak dentat girusun granüllü hücrelerine ulaşır. Bu entorinal aksonlar, granüllü hücreler üzerinde sinaps yapmaktadır. Granüllü hücrelerin aksonları mossy lifler yolu ile hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal hücreleri uyarır. Son olarak, Schaffer kollateral yoluyla CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerin dentritlerine ulaşır (255, 256, 257, 258).

Hipokampus, öğrenme ve bellekle ilişkili olan önemli bir beyin bölgesidir ve medial temporal lobunda konumlanmıştır. Hipokampus, yeni bellek oluşturma, bilginin geri çağrılması, öğrenme sürecinin uzun süreli belleğe dönüşmesi ve mekansal farkındalık gibi işlevlerde kritik bir rol oynar. Aynı zamanda, hipokampusun hasar görmesi Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif bozukluklarla ilişkili bellek bozukluklarına yol açabilir (259).

2.9. Prefrontal Korteks

Prefrontal korteks, beyin frontal lobunun önde bulunan bir alanıdır. Öğrenme, bellek, duygu düzenleme, düşünme, planlama ve karar verme gibi bilişsel yeteneklerin düzenlenmesinde hayati bir rol oynar. Özellikle kısa süreli bellek görevlerini yerine getirmek için önemlidir. Ayrıca dil işleme, dikkat yönetimi ve dürtü kontrolü gibi daha karmaşık bilişsel süreçleri yönlendirir (260, 261).

Amigdala ve PFC korku ve anksiyete gibi duygusal işlevlerde kritik rolleri olduğu gösterilmiştir (262).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Deneysel tipte bir araştırma yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmanın hazırlık aşamasından tamamlanana kadar yapılanlar, yeri ve tarihleri ile birlikte Tablo-1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Araştırma Planı Tablosu.

Haziran - Ağustos 2021	Tez önerisi hazırlanması
	Tez önerisi sunumu ve kabulü
Eylül - Aralık 2021	Etik kurul onayı
	Proje önerisinin hazırlanması
Aralık – Ocak 2021	Projenin kabul edilmesi
	Malzeme alımları
Ocak –Nisan 2022	Deney prosedürlerinin başlaması
	Deney prosedürlerinin bitişi ve davranış deneylerinin uygulanması
Nisan – Mayıs 2022	Sakrifikasyon ve doku örneklerinin biyokimyasal incelenmesi
	Histokimyasal incelemeler
Mayıs – Haziran 2022	Bulguların değerlendirilmesi
	İstatistiksel analizler
Haziran 2022 – Mayıs 2023	Tez ve yayın yazımı

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma deney hayvanları ile yapılmıştır. Bu nedenle, araştırmanın evreni ve örneklemi yoktur.

3.4. Çalışma Materyali

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminden temin edilen sıçanlar sakrifiye edildiklerinde beyindeki öğrenme - bellek ve bilişsel fonksiyonlar ile ilgili olan hipokampus, PFC bölgeleri alınmış olup doku örnekleri Kasım 2022 tarihinde alınmıştır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişkenler: anksiyete, kognitif fonksiyonlar, nörotrofik faktörler; bağımsız değişkenler: sosyal izolasyon, gönüllü ve gönülsüz egzersiz olarak belirlenmiştir.

3.6. Veri Toplama araçları

Tablo 2. Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri tablosu.

Mevcut Altyapı/Ekipman Türü, Modeli (Laboratuvar, Araç, Makine Teçhizat vb.)	**Mevcut Olduğu Kurum/Kuruluş**	**Projede Kullanım Amacı**
Soğutmalı santrifüj (Hettich, Mikro 200R)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Deneylerdeki çöktürme işlemleri
Vorteks (IKA VF2)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Deneylerdeki karıştırma işlemleri
Buzdolabı	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Kitlerin saklanması

-80º C derin dondurucu	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Örneklerin saklanması
Noldus Ethovision XT video tracking sistemi	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Davranış deneyleri
Terazi (Kern EMB 1200-1)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Hayvan ve yem tartma işlemleri
Hassas terazi (Kern)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Doku ve kimyasal tartma işlemleri
Ultrasonik homojenizatör (Bandelin Sonopuls)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Doku homojenizasyonu
Spektrofotometre (T80, PG instruments)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Enzimatik ölçümler
Plak Okuyucu (BioTek ELx800)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	ELISA
İnkübatör (J P Selecta)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	İmmunhistokimyasal inceleme

Mikrotom (Finesse me +, Thermo Scientific)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	İmmunhistokimyasal inceleme
Işık mikroskobu (Olympus CX41RF)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	İmmunhistokimyasal inceleme
Ultrasonik vokalizasyon	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Davranış Deneyi
Treadmill (Koşu bandı)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Egzersiz
Wheel running (Koşu tekerleği)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Egzersiz

3.7. Araştırma Planı

3.7.1. Deney Hayvanlarının Sağlanması

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 07/15/2021 karar numaralı onayı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin TYL-2022-2670 kodlu proje desteği ile Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminden sağlanan 42 adet, 26 günlük erkek Sprague-Dawley sıçanlar ile gerçekleştirilmiştir. Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminde Spraque-Dawley sıçanlar bulunması ve literatür ile uyumlu olması nedeniyle bu cins seçilmiştir. Çalışma süresince sıçanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde, uygun nem (60%) ve sıcaklık (23±2 ˚C) koşullarının kontrol altında tutulduğu bir ortamda barındırılmıştır. İzole olan sıçanların

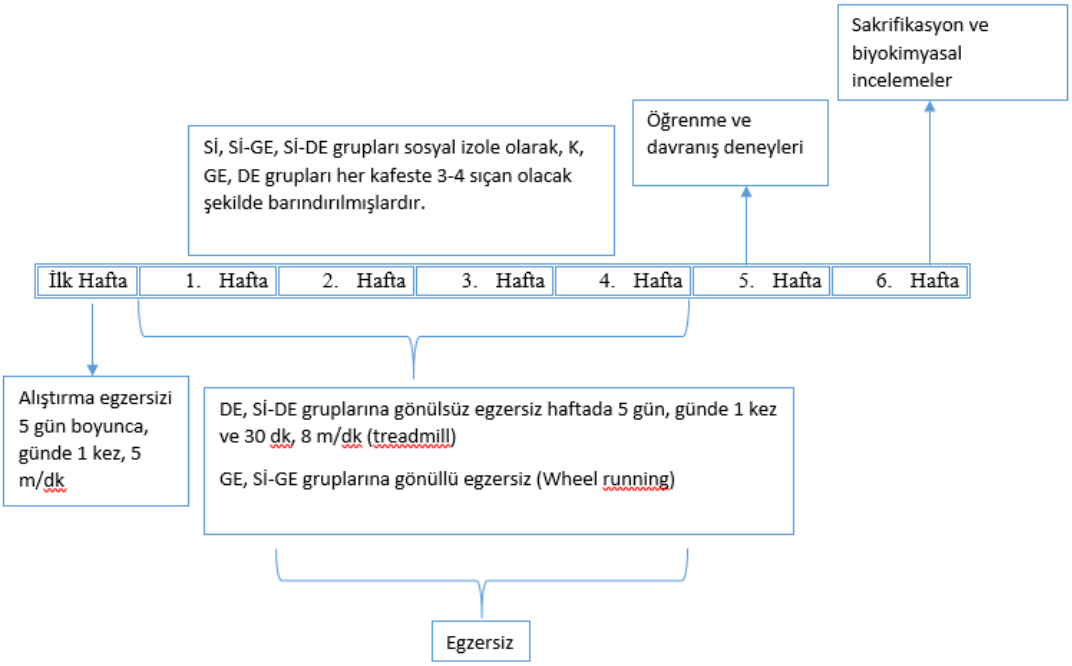
her biri ayrı kafeste olacak biçimde (25x15x45 cm boyutlarında); diğer gruplar ise her kafeste 2-4 sıçan olacak şekilde plastikten yapılmış kafeslerde (35x55x18 cm boyutlarında) barındırıldılar. Hayvanların erişebileceği biçimde içme suları kafeslere yerleştirilmiş olup herhangi bir kısıtlama uygulanmadı. Suya ve gıdaya erişim ad-libitum olarak sağlanmıştır. Hazır pelet yem kullanılmış, haftalık olarak sıçanların kafesleri temizlenmiş olup çalışma boyunca her haftanın pazartesi günü sıçanların vücut ağırlıkları kaydedildi.

3.7.2. Çalışma Gruplarının ve Sosyal İzolasyon Modelinin Oluşturulması

Çalışma dahilinde 42 adet postnatal 21. günündeki erkek Sprague-Dawley sıçanlar rastgele 6 gruba ayrıldı. Gönülsüz egzersiz yapacak olan gruplardaki sıçanlara 21 günlükken işaretlenip beş günlük alıştırma egzersizi yaptırılmış olup tekrar annelerinin olduğu kafese konulmuştur. Daha sonraki sosyal izolasyon ve egzersiz protokollerinin başladığı dönemde (26 günlük) annelerinin yanından alınmıştır. Çalışma grupları aşağıda listelenmiştir:

K: Kontrol Grubu (n=7)
GE: Gönüllü Egzersiz Grubu (n=7)
DE: Gönülsüz (Düzenli Egzersiz) Egzersiz Grubu (n=7)
Sİ: Sosyal İzolasyon Grubu (n=7)
Sİ-GE: Sosyal İzolasyon + Gönüllü Egzersiz Grubu (n=7)
Sİ-DE: Sosyal İzolasyon + Gönülsüz Egzersiz Grubu (n=7)

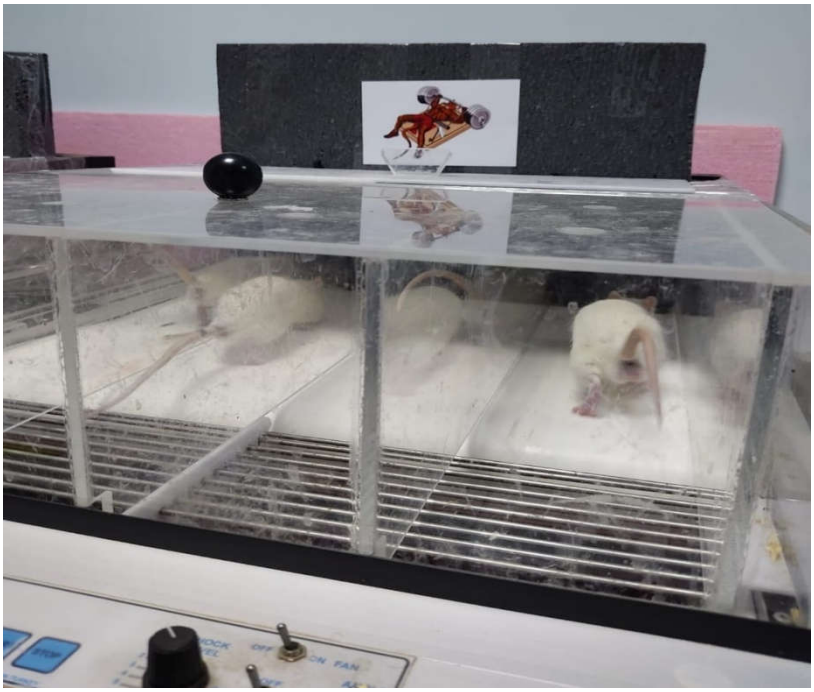
Çalışma gruplarındaki hayvan sayıları, literatürde çalışmamıza benzer projelerde kullanılan hayvan sayısı referans alınarak oluşturulmuştur. Deney hayvanları rastgele izole ve kontrol olarak gruplara ayrılmıştır. Sosyal izolasyon stresi oluşturma amacıyla; 25×42×15 cm boyutlarındaki kafesler kullanılmıştır. Bu gruplar (Sİ, Sİ-GE, Sİ-DE) için sıçanlar dört hafta boyunca, birbirlerinden duyusal ipucu almayacak şekilde etrafına siyah poşet geçirilen kafeslerde, her kafeste tek sıçan olacak şekilde barındırılmışlardır (263). Bu dört haftalık süre boyunca kontrol grubu (K) ve sosyal gruplar (GE, DE) ise standart sıçan kafeslerinde; her kafeste 3-4 sıçan olacak şekilde barındırıldılar. Hayvanlar sadece temizlik amacıyla haftada bir kez rahatsız edilmiştir (74).



Şekil 3. Deney aşamalarının şematik gösterimi.

3.7.3. Egzersiz Modelinin Oluşturulması

Sosyal izolasyon süreci boyunca 4 hafta egzersiz uygulaması belirlenen gruplara yapılmıştır. Sİ-DE ve Sİ-GE grubundaki sıçanlar için 28 gün boyunca sosyal izolasyon protokolüne devam edildi, Sİ-DE ve DE grubundaki sıçanların egzersiz protokolü uygulaması hafta içi her gün saat 09:00'da başlamıştır. Gönülsüz egzersizin yapılacağı bu iki gruptaki sıçanlar, 21 günlükken alınmış ve bu sıçanlara beş gün boyunca, günde bir kez ve 10 dakika, 5 m/dk hız, 0° eğim ile motorize koşu bandında alıştırma egzersizi yaptırılmıştır (Şekil 4). Alıştırma sonrası egzersiz uygulaması, 4 hafta boyunca, haftada beş gün, günde bir kez ve 30 dakika olmak üzere sıçanlar için dört bölmeli özel (treadmill) koşu bandında gerçekleştirilmiştir. Sosyal izolasyon gruplarındaki sıçanlar için bölmelerin olduğu yere siyah poşet geçirilerek egzersiz protokolü uygulanmıştır. Egzersiz şiddeti dört hafta boyunca 8 m/dk olarak belirlenmiş ve eğim artışı uygulanmamıştır (0° eğim) (34, 211, 264).



Şekil 4. Treadmill üzerinde gönülsüz egzersiz protokolünün uygulanması

Egzersiz uygulamasından hemen önce sıçanlar treadmill üzerinde koşturulmadan, ortamı tanımaları ve ortama alışmaları için yaklaşık 10-15 dakika bekletilmiş olup daha sonrasında egzersiz uygulaması başlatılmıştır (265). Egzersiz uygulaması sırasında sıçanların treadmillin bittiği kısımda yaklaşık olarak 40 mili amper (mA) akım verecek ızgaralar kullanılmış olup akıma temas eden sıçanlar, kesintisiz bir şekilde treadmillde egzersizine devam etmiştir (34).

Dönen tekerlek (running wheel) sistemi literatürde verilen özelliklerde dönen tekerlek, sayaç ve dönen tekerleğe bağlanmış iki adet manyetik elektrot ile kablolardan oluşur (Şekil 5). Tekerlek, etrafında bir turu tamamladığında, biri tekerleğin içindeki demire, diğeri çemberin dışında duran demire tutturulmuş elektrotlar, birbirinin karşısından geçer ve ne zaman elektrotlar karşılıklı gelirse sayaç bir artar (266). GE ve Sİ-GE grubundaki sıçanların da dört hafta boyunca dijital sayaca bağlı bu gönüllü koşu bandı tekerleğine (11.5 cm çapında) serbest erişimleri olmuştur. Koşu tekerleği, hayvanın kendi çabasıyla döndürülmüştür (34). Hayvan istediği zaman tekerleğe rahatlıkla ulaşabilir ve tekerleği istediği kadar çevirebilir. Böylelikle sayaç çalışır ve de dönen tekerlek sayısı 24 saat boyunca kaydedilmiş olur.



Şekil 5. Gönüllü egzersiz gruplarının barındırılması.

Egzersiz süresi tamamlanan sıçanların sırasıyla emosyonel durumları ultrasonik vokalizasyon; öğrenme ve bellek performansı Morris Su Tankı Testi; davranış performansları ise OF Testi ve T Maze Testi ile değerlendirilmiştir.

3.7.4. Davranış Testleri

3.7.4.1. Açık Alan Testi



Şekil 6. Açık alan testi düzeneği.

Hall ve ark. tarafından daire tabanlı olanı tanımlanmış olup (267) sonrasında Soubrie 1971'de kare şeklinde olanını geliştirmiştir (268). OF testi (269), yeni bir açık ortama erişim sağlandığında, hayvanların bu yeni çevreye karşı artan anksiyete seviyesi nedeniyle daha az keşif ve lokomotor davranış sergilediği gözlemine

dayanmaktadır. Keşif ve hareketin kapsamı, açık alanın birkaç çeyreğe bölünmesi ve kaç çeyrek geçişin gerçekleştiğinin yanı sıra her bir çeyrekte ne kadar zaman harcandığının ölçülmesiyle belirlenir. Daha endişeli olan hayvanlar, yerleştirildikleri çeyrekte veya çevresinde kalma eğilimindedir ve bu nedenle orada daha fazla zaman geçirirler. OF testi ile ölçülen anksiyete, akut egzersiz yapan kemirgenlerde değişmektedir. Mello ve meslektaşları (231) iki haftalık zorunlu koşu bandı koşusuna tabi tutulan sıçanların, aktif olmayan kontrollere göre önemli ölçüde daha fazla lokomotor davranış sergilediğini bulmuştur. Benzer şekilde, Salam ve meslektaşları (270) iki haftalık gönüllü tekerlekli koşudan sonra farelerin açık alanın merkezinde daha fazla zaman geçirdiğini, açık alanın çeyrekleri arasında daha fazla geçiş yaptığını ve sedanter gruba kıyasla daha az kaçma girişiminde bulunduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, OF testinin uzunluğu kendi başına anksiyeteyi etkileyebilir. Salam ve arkadaşlarının (270) çalışmasında olduğu gibi, açık bir labirentte altı dakika boyunca gözlemlendiğinde gönüllü egzersizin anksiyete üzerinde faydalı bir etki gözlemlemenin aksine, Hopkins ve Bucci (228) 15 dakika boyunca açık bir alana maruz bırakılan sıçanlarda önemli ölçüde daha az hareketle ölçülen anksiyetede bir artış olduğunu bildirmiştir. Her iki deneyde de aynı egzersiz protokolünün uygulandığı göz önüne alındığında bu bulgu özellikle ilginçtir. Sıçanlar ve fareler arasında da davranışsal farklılıklar vardır (78); fareler yeni, açık bir ortamda anksiyeteye sıçanlardan daha az duyarlıdır. Biz de anksiyete benzeri bu tarz durumlara daha duyarlı olmaları sebebiyle sıçanlarla çalışmayı tercih ettik.

OF testi Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış Fizyolojisi Laboratuvarı'nda bulunan bir düzenek ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 6). Bu test, lokomotor aktivitenin ve anksiyete benzeri davranışların test edilmesi amaçlı yapılmıştır. Düzenek 4 kenarının yüksekliği 40 cm, yerden 40 cm yükseklikte ve çapı 100 cm olan siyah opak pleksiglastan yapıldı. Sıçan, (35 lüks) ışık kaynağı ile aydınlatıldı, 1 m x 1 m bir alanın ortasına konulup beş dakikalık test süresi boyunca alan içindeki hareketleri kaydedilip analiz edildi. Noldus Ethovision XT kayıt sistemi kullanılarak, deney düzeneği zemin ve merkez kadranıyla kalibre edilmiştir. Deneye başlamadan önce, sıçanlar platforma yerleştirilmiş ve beş dakika boyunca ortamı keşfetmelerine izin verilmiştir. Deney aşamasında ise her bir sıçan, bu düzeneğe 10 dakika süreyle bırakılmıştır. Sıçanın toplam mesafe (cm) ve hızı (cm/s) Noldus Ethovision XT kayıt sistemi tarafından

ölçülmüştür (271). Düzenek, her hayvan uygulamasından sonra (%20'lik alkol ile) temizlenmiştir.

Zemin 16 kareye bölündü. Test tamamlandığında her bir deneğin test alanının kenarlarında ve ortasında geçirdiği süre, durma ve yürüme süresi, toplam kat edilen mesafe ile kullanılan hücre sayısı ve yüzdesi değerlendirildi. OF için sıçanlar alanın merkezinde ne kadar çok ve çevresinde ne kadar az zaman geçirirlerse, anksiyete seviyeleri de o kadar az olmaktadır ve bunun tersi de geçerlidir (267, 272, 273).

3.7.4.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi



Şekil 7. Yükseltilmiş artı labirent testi düzeneği

T Maze Testi, sıçan veya fare gibi kemirgenlerde kullanılan bir davranış testidir. Bu test, hayvanların anksiyete düzeylerini değerlendirmek için kullanılır. Test, bir artı şeklinde tasarlanmış bir labirent üzerinde yapılır. Labirentin iki kolları kapalı duvarlarla çevriliyiken, diğer iki kolu açıktır. Hayvanın doğal bir şekilde keşif etme eğilimini kullanarak, sıçan veya fare labirentin açık ve kapalı kolları arasında dolaşır. Yüksek anksiyete düzeylerine sahip hayvanlar, kapalı kollara daha fazla zaman harcayacaklardır, çünkü daha az stresli ve güvenli hissettikleri için bu alanlara kaçacaklardır. Daha az anksiyete düzeyine sahip hayvanlar ise daha çok açık kollara gireceklerdir, çünkü daha az stresli ve daha az kaygılı hissettikleri için bu alanlarda daha fazla zaman geçireceklerdir.

OF testinin ardından T Maze testi yapılmıştır (274, 275) ve Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan düzenek ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 7). Sıçanların yükseğe ve açık alana karşı korku duymaları prensibine göre geliştirilmiştir (276, 277).

Düzenek siyah opak pleksiglastan yapılmış olup 50 cm uzunluğunda ve yerden 40 cm yükseklikteki iki kapalı iki açık, toplam dört koldan oluşan artı şeklinde bir düzenektir. Beş dakikalık deney süresi içerisinde düzeneğin merkezine (artının ortasına); sıçanların doğuştan yüksek ve açık yerlerden korkuyor olmaları sebebiyle (275) açık kolu görecek şekilde bırakılan sıçanın beş dakikalık test süresince beş lükslük aydınlatma altındaki hareketleri Noldus Ethovision XT kayıt sistemi ile ölçülmüştür. Bu süre boyunca açık kollarda ve kapalı kollarda geçirdiği süre, toplam gezinti mesafesi, açık ve kapalı kollara giriş ve bu kollardan çıkış sayısı kaydedilmiştir. Hayvanlar labirentin açık kollarında ne kadar çok zaman geçirir ve bu kolları ne kadar sık ziyaret ederlerse, anksiyete düzeyleri o kadar düşük olmaktadır ve bunun tersi de aynı şekilde geçerlidir. Her bir deneğin test sonundaki kaka sayısı da değerlendirilen ek parametredir. Düzenek her hayvan uygulaması bitince (%20'lik alkol) temizlenmiştir.

3.7.4.3. Morris Su Labirenti Testi



Şekil 8. Morris su labirenti testi düzeneği

OF ve T Maze testi aracılığıyla davranış performansları ölçüldükten sonra sıçanların spasyal öğrenme ve bellek performanslarının değerlendirilmesi için Morris su tankı testi yapılmıştır.

Sıçanların spasyal öğrenme ve bellek performansını değerlendirmek için Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış Laboratuvarı'nda 150 cm çapında, 60 cm derinliğinde, paslanmaz çelik su tankı kullanıldı. Tank, 50 cm yüksekliğe ve 22 ± 1°C sıcaklığa sahip suyla dolduruldu. Tankın etrafına dört farklı yönde görsel ipuçları yerleştirildi ve sıçanlar bu işaretleri kullanarak yönlerini belirlemeleri sağlandı. Tüm deneyler, her gün saat 09.00-12.00 arasında gerçekleştirildi (Şekil 8). Tankın merkezinden yaklaşık 2 m yükseklikte bir video kamera sistemi kuruldu ve sıçanların davranışlarını izlemek ve kaydetmek için kullanıldı. Kamera görüntüsü, bilgisayar ekranında su tankını kuzey, güney, doğu ve batı olarak dört eşit kadrana böldü. Deney paradigması, 1-4. günler arasında gizli platformun olduğu ve beşinci gün platformun olmadığı tek bir denemeden oluştu. Deneyin ilk gününde, 15 cm çapında bir platform su seviyesine (50 cm yüksekliğe) yerleştirildi ve hedef kadrana konuldu (229).

Dört günlük öğrenme deneyinde her bir sıçan her gün ayrı bir kadranda toplam beş kez olmak üzere, yüzleri su tankının duvarına doğru dönük olacak biçimde suya bırakıldı. Toplamda 60 saniye yüzmelerine izin verildi, bu sürede platformu bulamayan hayvanlar için ise bir çubuk yardımı ile platforma doğru yönlendirilmiş ve platformda yaklaşık 15 saniye kalmalarına izin verilmiştir. Bu prosedür dört gün boyunca, günde beş ardışık deneme olarak, her ardışık deneme arasında 15 dakika beklendi, güneybatı kadranında, su seviyesinin bir cm altına gelecek biçimde platform yerleştirildi ve sıçanların platformu bulmaları gözlendi. Sıçanlar, her seferinde 60 saniye boyunca su tankında yüzdürüldü ve bu süre içinde platform üzerinde en az beş saniye kalan sıçanlar, bu aşamayı tamamlamış kabul edildi. Her deneme tamamlandıktan sonra, sıçanlar platformdan alındı, kurutuldu ve kafeslerine geri konuldu. Bu işlem, ardışık dört gün boyunca tekrarlandı. Böylece her sıçana dört günde toplam 20 deneme yaptırılmıştır. Beşinci gün, her sıçana hatırlama deneyi (probe trial) uygulandı. Bunun için, platform su tankından kaldırıldı ve sıçana 60 saniye boyunca yüzme süresi verildi. Sıçanın davranışsal verileri, yüzme mesafesi, platformu bulma süresi ve her kadranda harcadığı süre açısından değerlendirildi. Bu sürenin sonunda, sıçanların önceden platformun bulunduğu hedef kadran olan güneybatı kadranında ortalama olarak ne kadar zaman geçirdikleri kaydedildi (278). Sıçanların beş gün boyunca platformu bulma süresi (s), kat ettikleri mesafe (cm) ve hız (cm/s) Noldus Ethovision XT kayıt sistemi ile kaydedildi.

Su labirenti protokolü Richard Morris tarafından St Andrews Üniversitesi'nde tasarlanmıştır (229, 279) ve günümüzde fare ve sıçan türlerinde öğrenme ve belleği değerlendirmek için muhtemelen en yaygın kullanılan protokoldür (280). Öğrenme görevi, çevredeki ortamın uzamsal özelliklerini öğrenme ve hatırlama yeteneğinin, kemirgenlerin doğal ortamlarında hayatta kalmaları için gerekli olduğu gerçeğine dayanmaktadır, çünkü bu, kendi bölgeleri, yiyecek kaynakları veya yuva gibi belirli yerleri bulmalarını sağlar. Platforma ulaşmadaki gecikme, ilk dört gün öğrenme aşaması sırasında gecikme süresinin (latans) azalması öğrenmenin bir ölçüsüdür. Hayvanların aktivite seviyelerinin ve/veya yüzme motor koordinasyonundaki bozuklukların göstergesi olabilecek bir endişe endeksi ve yüzme hızı olarak kabul edilen duvara yakınlıkta geçirilen süre olan thigmotaksis yer almaktadır. İlk dört gün, platformun bulunduğu çeyrekte geçirilen süre, diğer üç çeyrek bölmede geçirilen süreye kıyasla hayvanın hedef çeyrek için uzamsal bir tercih geliştirip geliştirmediğinin bir ölçüsüdür (281). Hayvanın yüzme yolu, kat ettiği mesafe, arama stratejisi/verimliliği (örneğin, doğrudan ve dairesel yüzüşler) gibi veriler de bu testte değerlendirilir (282). Analiz için kullanılan bağımlı değişkenler, öğrenme denemeleri için platforma ulaşma gecikmesi (s), platform geçişlerinin sayısı, platform konumu ilk geçiş gecikmesi (s) ve araştırma denemesi için hızdır (cm/s) (283). Spasyal öğrenme, birçok denemede gizli platformu bulma gecikmesi ölçülerek değerlendirilir ve bellek genellikle platform kaldırılarak ve platformun daha önce bulunduğu hedef kadranda bulunma süresi ölçülerek değerlendirilir (284, 285). Burada hayvanın beynindeki hipokampus bölgesini kullanarak yönünü bulmak için deney düzeneğinin etrafındaki görsel ipuçlarını kullanarak gizli platformu bulması ya da hedef kadranda bulunması beklenmektedir (286). Bellek ve öğrenme çalışmalarında sıkça kullanılan pasif kaçınma testi gibi diğer testlere kıyasla birçok avantajı bulunur ve altın standart olarak kabul edilir. Bu test, karmaşık öğrenme ve bellek sistemlerinin nöronal temelini araştırmak ve hipokampus disfonksiyonunu değerlendirmek için davranışsal sinirbilimciler tarafından sıklıkla kullanılır (287).

3.7.4.4. Ultrasonik Vokalizasyon

Sosyal izolasyon ve egzersiz uygulamaları bittikten sonra (4 hafta sonra) sıçanların ses frekansları ölçülmüştür (288). Sıçanlar için iletişim, sosyal davranışın

önemli bir bileşenidir. Sıçanlar ultrasonik aralıkta çağrılar üretir ve algılar (ultrasonik vokalizasyonlar, USV olarak adlandırılır). Bu test modeli, korku ve korku benzeri emosyonel (duygusal) durumların anksiyeteden ayırt edilmesinde kullanılmakta olup (289) akustik özelliklerine dayanarak, duruma bağlı duygusal sinyaller olarak farklı iletişimsel işlevlere hizmet eden çeşitli USV türleri ayırt edilebilir (290). Juvenil ve yetişkin sıçanlarda, 22 ve 50 kilohertz (kHz) USV arasında bir ayrım yapılır. Kronik sosyal izolasyon gibi stres faktörlerinin oluşturduğu etkiler, deney hayvanının çıkardığı (ultrasonik) seslerin frekans aralıkları ile karşılaştırılmaktadır. Yüksek frekanstaki sesler sıçan oyun oynarken ya da mutlu olduğu zamanlarda; düşük frekanslardaki sesler ise sıçanın kaçınılması gereken uyaran ile karşılaştığında ortaya çıkmaktadır. Örneğin; 18-32 kHz frekans aralığındaki sesler anksiyete ve kaçınılmaz korkuyu göstermektedir (291).

Düşük frekanslı 22-kHz USV, avcıya maruz kalma, sosyal yenilgi ve korku öğrenme gibi aversif durumlarda ortaya çıkar ve göndericinin olumsuz bir duygusal durumunu yansıttığı düşünülmektedir. Bir alarm işlevi görürler ve alıcıda donma davranışına neden olurlar. Buna karşılık, yüksek frekanslı 50-kHz USV, çoğunlukla sosyal olan, kaba ve yuvarlanma oyunu (292), gıdıklama (293) ve cinsel davranış (294) gibi iştah açıcı durumlarda ortaya çıkar ve olumlu bir duygusal durumu yansıttığı düşünülmektedir. İletişimsel bir işlevi desteklemek üzere, yakın zamanda genç 50-kHz USV'nin eğlenceli sosyal etkileşimleri teşvik ettiğine ve sürdürdüğüne (295), oyun davranışının ise devokalize sıçan çiftlerinde azaldığına (295) dair kanıtlar sunulmuştur. Ayrıca, 50 kHz USV'nin çalınmasının alıcıda yaklaşma davranışına neden olduğu ve sosyal temas çağrıları olarak hizmet ettikleri fikrini desteklediği defalarca gösterilmiştir (296).

Sıçanlar temiz altlık bulunan barındırma kafesine alınıp beş dakika izole edilerek ultrasonik vokalizasyonları kaydedilmiştir. Kayıt, ses yalıtımı olan bir bölmede, Avisoft Ultra Sound Gate 1216 H kayıt sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Vokalizasyon süresi, frekansı ve sayısı Avisoft-SASLabpro yazılımı ile analiz edilmiştir.

Spektrogramlar, manuel olarak puanlandığınmış olup 10-100 kHz arasında değişmektedir ve bu aralıktaki tüm USV'ler taranmıştır.

Kırk kHz çağrı tespiti, otomatik eşik tabanlı bir algoritma (eşik: 50 dB) ve bekleme süresi mekanizması (bekleme süresi: 10 ms) ile sağlanmıştır. İlgili frekans bandı dışındaki arka plan gürültüsünü 0 dB'ye düşürmek için 30 kHz'lik bir alt kesme frekansı kullanılmıştır. Çağrı tespitinin doğruluğu deneyimli bir kullanıcı tarafından teyit edilmiştir. Gerektiğinde, cevapsız çağrılar otomatik parametre analizine dahil edilmek üzere elle işaretlenmiştir. Tüm elemanın ortalama spektrumundan türetilen tepe frekansı ve tepe genliği dahil olmak üzere çeşitli parametreler otomatik olarak belirlenmiştir. Tepe genliği spektrumdaki en yüksek enerjiye sahip nokta, tepe frekansı ise tepe genliğinin bulunduğu yerdeki frekans olarak tanımlanmıştır. Frekans modülasyonunun kapsamı, yani her bir çağrı içindeki en düşük ve en yüksek tepe frekansı arasındaki fark da otomatik olarak ölçülmüştür. Belirlenen zamansal parametreler arasında çağrı gecikmesi, çağrı süresi, toplam çağrı süresi ve sonraki çağrılar arasındaki aralıkların süresi yer almıştır. Son olarak, yayılan toplam çağrı sayısı ölçülmüştür.

Yirmi iki kHz çağrı tespiti, otomatik eşik tabanlı bir algoritma (eşik: 40 dB, desibel) ve bekleme süresi mekanizması (bekleme süresi: 20 milisaniye-ms) ile sağlanmıştır. İlgili frekans bandı dışındaki arka plan gürültüsünü 0 dB'ye düşürmek için 18 kHz'lik bir alt kesme frekansı kullanılmıştır. Deneyimli bir kullanıcı çağrı tespitinin doğruluğunu kontrol etmiştir. Daha sonra, 40 kHz'lik çağrılarda olduğu gibi aynı çağrı parametreleri belirlenmiştir. İki çağrı arasındaki sürenin uzunluğuna bağlı olarak, çağrılar bir nöbeti başlatanlar ve bir nöbet içinde olanlar olarak ayrılmıştır. Van der Poel'e (297, 298) göre bir çağrı, diğer çağrılardan 320 ms'den daha uzun aralıklarla ayrılan bir çıkış veya bir dizi çağrı olarak tanımlanmıştır.

Sıçanların stresli durumlarda daha farklı frekansta ultrasonik sesler çıkarmalarının nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen araştırmacılar bunun stres altındaki sıçanların beyinlerindeki bazı nörotransmitterlerin seviyelerinde değişikliklerden kaynaklanabileceğini ve bu nörotransmitterlerin sıçanların duygu durumları ve davranışları üzerinde etkili olabileceğini ileri sürmektedirler. Bu nedenle, sıçanların ultrasonik sesleri stresli durumlar sırasında bir davranışsal belirteç olarak kullanılabilir ve sinirbilim araştırmalarında yaygın bir araç olarak kullanılır.

3.7.5. Sakrifikasyon ve Dokuların Ayrımı

Davranış testlerinin tamamlanmasının ardından tüm sıçanlar hafif eter anestezisi altında sakrifiye edilmiş ve kan alımını takiben beyin dokusu hızla çıkarılmıştır. Buzla soğutulmuş ortamda bilişsel fonksiyonlar ve sosyal davranışlarla ilişkili beyin bölgeleri olan PFC ve hipokampus bölgeleri disseke edilmiştir. ELISA ve biyokimyasal ölçümler için alınan dokular ölçüm gününe kadar -80ºC'de saklanmıştır. İmmunhistokimyasal incelemeler için kullanılacak dokular, %10 tamponlu formalin içerisine alınmış ve oda sıcaklığında saklanmıştır.

3.7.6. Biyokimyasal Değerlendirme

PFC ve hipokampus bölgelerindeki nörotrofik faktörlerden olan BDNF, NGF, VEGF'yi değerlendirmek amacıyla ticari ELISA kitleri kullanılmıştır.

3.7.6.1. BDNF Ölçümü

Bostonchem Rat BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kiti
Katalog No: BLS-5459Ra

Lot No: BUS2208W1

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.

1. Kit oda sıcaklığına geldikten sonra standart için 7 kuyu, boşluk (blank) için bir kuyu hazırlanmış ve talimatlara uygun kademeli seyreltilmiş 100 µl standart tampon uygun kuyucuklara pipetlenmiştir. Üzeri plaka kapatıcı ile kaplanıp 37 °C'de 80 dakika inkübe edilmiştir.

2. Her kuyucuğun sıvısı dökülmüştür, çözelti aspire edilip 200 µl yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır ve 1-2 dakika bekletilmiştir. Plaka emici kağıt üzerine oturtularak tüm kuyucuklardan kalan sıvı çıkarılmıştır. Bunun için 3 defa yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra, yıkama tamponu (Wash Buffer) boşaltılarak çıkarılmıştır. Plaka ters çevrilip emici kağıt üzerine blotlama yapılmıştır.

3. Her kuyucuğa 100 µl biyotinlenmiş antikor solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

4. Aspirasyon yıkama işlemi üç kez tekrarlanmıştır (ikinci adımdaki gibi).

5. Her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu pipetlenmiş, kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcıyla kapatılıp 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

6. Aspirasyon yıkama işlemi beş kez tekrarlanmıştır (ikinci adımdaki gibi).

7. Her kuyucuğa 90 µl TMB Substrat solüsyonu eklenip yeni bir plaka kapatıcı ile kapatılmış olup 37 °C'de ışıktan uzak kalacak şekilde 20 dakika inkübe edilmiştir. TMB Substrat Solüsyonunu ekleyince sıvının rengi maviye dönmüştür.

8. Her kuyucuğa 50 µl (Stop reagent) stop solüsyonu eklenince rengi sarıya dönmüştür. Plakanın kenarına vurularak sıvı karıştırılmıştır.

9. Plakanın altındaki su damlası ve parmak izleri çıkarılmış ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığına emin olduktan sonra mikroplaka okuyucu ile hemen 450 nm'de ölçüm yapılmıştır.

10. Sonuçlar, konsantrasyonları 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.25 pg/mL, 15.63 pg/mL ve 7.82 pg/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

3.7.6.2. NGF Ölçümü

Bostonchem Rat NGF (Neuron Growth Factor) ELISA Kiti

Katalog No: BLS-2295Ra

Lot No: BUS2208W1

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.

1. Kit oda sıcaklığına geldikten sonra standart için 7 kuyu, boşluk (blank) için bir kuyu hazırlanmış ve talimatlara uygun kademeli seyreltilmiş 100 µl standart tampon uygun kuyucuklara pipetlenmiştir. Üzeri plaka kapatıcı ile kaplanıp 37 °C'de 80 dakika inkübe edilmiştir.

2. Her kuyucuğun sıvısı dökülmüştür, çözelti aspire edilip 200 µl yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır ve 1-2 dakika bekletilmiştir. Plaka emici kağıt üzerine oturtularak tüm kuyucuklardan kalan sıvı çıkarılmıştır. Bunun için üç defa yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra, yıkama tamponu (Wash Buffer) boşaltılarak çıkarılmıştır. Plaka ters çevrilip emici kağıt üzerine blotlama yapılmıştır.

3. Her kuyucuğa 100 µl biyotinlenmiş antikor solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

4. Aspirasyon yıkama işlemi üç kez tekrarlanmıştır (ikinci adımdaki gibi).

5. Her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu pipetlenmiş, kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcıyla kapatılıp 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

6. Aspirasyon yıkama işlemi beş kez tekrarlanmıştır (ikinci adımdaki gibi).

7. Her kuyucuğa 90 µl TMB Substrat solüsyonu eklenip yeni bir plaka kapatıcı ile kapatılmış olup 37 °C'de ışıktan uzak kalacak şekilde 20 dakika inkübe edilmiştir. TMB Substrat Solüsyonunu ekleyince sıvının rengi maviye dönmüştür.

8. Her kuyucuğa 50 µl (Stop reagent) stop solüsyonu eklenince rengi sarıya dönmüştür. Plakanın kenarına vurularak sıvı karıştırılmıştır.

9. Plakanın altındaki su damlası ve parmak izleri çıkarılmış ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığına emin olduktan sonra mikroplaka okuyucu ile hemen 450 nm'de ölçüm yapılmıştır.

10. Sonuçlar, konsantrasyonları 100 pg/mL, 500 pg/ mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.25 pg/mL ve 15.63 pg/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

3.7.6.3. VEGF Ölçümü

Bostonchem Rat VEGFA (Vacular Endothelial Growth Factor A) ELISA Kiti

Katalog No: BLS-2320Ra

Lot No: BUS2209W4

Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.

1. Kit oda sıcaklığına geldikten sonra standart için 7 kuyu, boşluk (blank) için bir kuyu hazırlanmış ve talimatlara uygun kademeli seyreltilmiş 100 µl standart tampon uygun kuyucuklara pipetlenmiştir. Üzeri plaka kapatıcı ile kaplanıp 37 °C'de 80 dakika inkübe edilmiştir.

2. Her kuyucuğun sıvısı dökülmüştür, çözelti aspire edilip 200 µl yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır ve 1-2 dakika bekletilmiştir. Plaka emici kağıt üzerine oturtularak tüm kuyucuklardan kalan sıvı çıkarılmıştır. Bunun için üç defa yıkanmıştır. Son yıkamadan sonra, yıkama tamponu (Wash Buffer) boşaltılarak çıkarılmıştır. Plaka ters çevrilip emici kağıt üzerine blotlama yapılmıştır.

3. Her kuyucuğa 100 µl biyotinlenmiş antikor solüsyonu eklenip kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcı ile kapatılmış ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

4. Aspirasyon yıkama işlemi üç kez tekrarlanmıştır (ikinci adımdaki gibi).

5. Her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu pipetlenmiş, kuyucuklar şeffaf bir plaka kapatıcıyla kapatılıp 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir.

6. Aspirasyon yıkama işlemi beş kez tekrarlanmıştır (ikinci adımdaki gibi).

7. Her kuyucuğa 90 µl TMB Substrat solüsyonu eklenip yeni bir plaka kapatıcı ile kapatılmış olup 37 °C'de ışıktan uzak kalacak şekilde 20 dakika inkübe edilmiştir. TMB Substrat Solüsyonunu ekleyince sıvının rengi maviye dönmüştür.

8. Her kuyucuğa 50 µl (Stop reagent) stop solüsyonu eklenince rengi sarıya dönmüştür. Plakanın kenarına vurularak sıvı karıştırılmıştır.

9. Plakanın altındaki su damlası ve parmak izleri çıkarılmış ve sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığına emin olduktan sonra mikroplaka okuyucu ile hemen 450 nm'de ölçüm yapılmıştır.

10. Sonuçlar, konsantrasyonları 100 pg/mL, 500 pg/ mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.25 pg/mL ve 15.63 pg/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

3.7.6.4. Total Protein Ölçümü

Pierce BCA Protein Assay Kit

Katalog no: 800-874-3723

Lot: TF268081

Thermo Scientific Pierce BCA Protein Test Kiti, toplam proteinin kolorimetrik tespiti ve miktar tayini için bisinkoninik aside (BCA) dayalı bir formülasyondur. Bu

test alkali bir ortamda protein tarafından Cu2 + 'nın Cu1 +' ya iyi bilinen indirgemesini BCA ile bakır katyonunun (Cu1 +) oldukça hassas ve seçici kolorimetrik tespiti ile birleştirir. İlk adım, açık mavi bir kompleks oluşturmak için bakırın alkali bir ortamda protein ile şelasyonudur. Biuret reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda, üç veya daha fazla amino asit kalıntısı içeren peptitler, sodyum potasyum tartrat içeren alkali bir ortamda bakır iyonları ile renkli bir şelat kompleksi oluşturur. Renk geliştirme reaksiyonunun ikinci adımında BCA, birinci adımda oluşan indirgenmiş (bakırlı) katyon ile reaksiyona girer. Yoğun mor renkli reaksiyon ürünü, iki BCA molekülünün bir bakır iyon ile şelasyonundan kaynaklanır. BCA / bakır kompleksi suda çözünür ve artan protein konsantrasyonları ile 562 nm'de güçlü bir lineer absorbans sergiler. Kompleks, ilk reaksiyonun soluk mavi renginden yaklaşık 100 kat daha hassastır. Reaksiyon, proteinin amino asit dizisindeki dört amino asit kalıntısından (sistein, sistin, tirozin ve triptofan) güçlü bir şekilde etkilenir.

- Solüsyon A ve B 50:1 oranında karıştırılarak çalışma solüsyonu hazırlanmıştır.
- Standart ve örneklerden 25'er µL kuyucuklara pipetlenmiştir.
- Üzerine 200 µL çalışma solüsyonu eklenmiş, kuyucuklar kapatıcı film ile kapatılıp ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
- Absorbanslar 562 nm'de ölçülmüştür.
- Sonuçlar, 20-2000 µg/mL arasında hazırlanan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımıyla hesaplanmıştır.

3.7.7. Histolojik İnceleme

Beyin doku örnekleri %10'luk formalin ile bir gece bekletilerek fikse edildi. Bir gün sonra rutin ışık mikroskobik doku takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan Paxinos ve Watson'un Sıçan Beyin Atlası'na göre tanımlanan seviyelerden kesitler hazırlandı. Parafin bloklardan mikrotom yardımı ile (Finesse ME +, Thermo Scientific) PFC ve hipokampus seviyelerinden 5 µm kalınlığında kesitler alınıp lizin kaplı lamlara yerleştirildi. Kesitler, histolojik değerlendirme amacıyla cresyl vilet boyası ile boyandı. Elde edilen preparatlarda ışık mikroskobunda hücre sayımları yapıldı. Hücre sayımları için cresyl violet ile boyanan kesitlerde 40X objektif ile 16800 μm^2 sayım çerçevesi kullanıldı. Her kesitte üç farklı

alanda sayımlar yapılarak ortalamaları alınmıştır. Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak ifade edilmiştir.

3.7.7.1. Doku Takibi Prosedürü

- Elde edilen dokular 48 saat boyunca %10'luk formalinde fikse edilmiştir.
- Bir gece boyunca akarsu altında bekletilen dokular bu sayede fiksatiften arındırılmıştır.
- 20'şer dakika boyunca sırayla %70-80-96'lık alkollerde bekletilen dokularda dehidratasyon sağlanmıştır.
- Postfiksasyon aşaması için dokular 20'şer dakika boyunca Aseton I-II-III-IV'te bekletilmiştir.
- Şeffaflaştırma aşaması için dokular 30'ar dakika boyunca sırayla Ksilol I-II'de bekletilmiştir.
- Daha sonra dokular 1'er saat boyunca 60 °C etüvde erimiş Parafin I-II'de bekletilmiştir.
- Son aşama olarak parafinde bloklama işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.7.7.2. Cyresil Viyolet ile Boyama

PFC ve hipokampus dokularından alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler krezil viyole boyası ile boyanmıştır. Sepete yerleştirilen kesitler bir gece boyunca 60 °C etüvde bekletilmiştir. Daha sonra 20 dakika boyunca etüvde Ksilol I'de bekletildikten sonra 10'ar dakika oda sıcaklığında sırasıyla Ksilol II-III'te bekletilmiştir. Rehidratasyon için %100-96-80-70'lik alkol serisinde kısa süre çalkalanmıştır, sonrasında beş dakika distile suda bekletilmiştir. Kesitler 30 dakika boyama solüsyonunda bekletilmiştir. Yıkama aşaması için %70-96'lık etil alkol serisinde çalkalanmıştır. Sonrasında 20'şer dakika sırayla Ksilol I-II-III'te bekletildikten sonra entellan ile kapama yapılmıştır.

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm veriler ortalama +/- standart hata şeklinde verilmiştir. Grup ortalamaları arasındaki farklar SPSS 22.0 programı ile One-way ANOVA, Post-hoc LSD testi ile, tekrarlayan durumlar için repeated-measures ANOVA, parametrik olmayan veriler

Mann-Whitney U testi (independent T test) ile değerlendirilmiştir. P<0.05 anlamlılık düzeyi esas alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlıkları

Hayvanların haftalık olarak vücut ağırlıkları kaydedilmiştir ve her grubun vücut ağırlığı ortalaması alınarak haftalık vücut ağırlığı değişimi incelenmiştir. Buna göre hayvanların vücut ağırlıkları haftalık olarak anlamlı yükselmiştir (p<0.001).

Tablo 3'te sıçanların haftalık vücut ağırlıklarının gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 3. Haftalık Ağırlık Değişimi (g).

Gruplar	İlk Hafta	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta	4.Hafta	5.Hafta
K	24.50±5.59	40.79±8.39	53.89±11.63	70.56±15.42	81.63±18.08	99.5±99.5
GE	33.51±9.34	52.57±18.44	76.19±33.64	96.31±42.03	115.07±55.86	132.7±55.45
DE	41.70±6.94	76.40±10.69	140.83±22.94	171.97±12.59	209.97±11.19	240.96±15.66
Sİ	29.57±9.72	45.51±14.25	59.23±18.18	68.67±21.10	78.10±23.77	86.21±26.62
Sİ-GE	41.67±10.26	70.73±12.16	124.16±16.60	160.26±14.36	199.33±14.47	220.51±17.83
Sİ-DE	35.37±5.14	56.07±9.07	72.91±10.07	86.66±12.02	93.60±11.37	108.91±11.88

Çalışmanın başlangıcında yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları GE grubunda K ve Sİ gruplarına göre anlamlı yüksek çıkmıştır (p<0.037 ve p<0.026). Başlangıçta yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları DE ve Sİ-GE gruplarında, K, GE, Sİ ve Sİ-DE gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Birinci haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları DE grubunda, K, GE, Sİ ve Sİ-DE gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (sırasıyla p<0.001, p=0.001, p<0.001 ve p=0.005). Birinci haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları Sİ-GE grubunda, K, GE, Sİ ve Sİ-DE gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (sırasıyla p<0.001, p=0.011, p=0.001 ve p=0.037). Birinci haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları K grubunda, Sİ-DE grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır

(p=0.030). İkinci haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları GE grubunda, K grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p=0.048). İkinci haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları DE ve Sİ-GE gruplarında, K, GE, Sİ ve Sİ-DE gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Üçüncü haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları GE grubunda, K ve Sİ gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p=0.037 ve p=0.026). Üçüncü haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları DE ve Sİ-GE gruplarında, K, GE, Sİ ve Sİ-DE gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Dördüncü haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları GE grubunda, K ve Sİ gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p=0.028 ve p=0.016). Dördüncü haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları DE ve Sİ-GE gruplarında, K, GE, Sİ ve Sİ-DE gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Beşinci haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları GE grubunda, K, Sİ ve Sİ-GE gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (sırasıyla p<0.037, p<0.005 ve p<0.001). Beşinci haftada yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları DE ve Sİ-GE gruplarında, K, GE, Sİ ve Sİ-DE gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001).

4.2. Koşu Bandı ve Koşu Tekerleği Bulguları

Gönüllü egzersiz yapan grupların (GE ve Sİ-GE) koşu tekerleği üzerinde geçirdikleri zaman, toplam kat ettikleri mesafe ve ortalama hızları değerlendirilmiştir. Gönüllü egzersiz yapan gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Gönüllü egzersiz (GE ve Sİ-GE) gruplarının koşu tekerleği ve gönülsüz, düzenli egzersiz yapan grupların koşu bandı (DE ve Sİ-DE) üzerinde ortalama kat edilen mesafe, ortalama süre ve ortalama hız değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Egzersiz gruplarının koşu tekerleği (GE ve Sİ-GE) ve koşu bandı (DE ve Sİ-DE) üzerinde ortalama kat edilen mesafe, ortalama süre ve ortalama hız değerleri.

	GE	Sİ-GE	DE ve Sİ-DE
Ortalama Kat Edilen Mesafe (m)	562.00±537.25	501±325.82	4800±0.00

Ortalama Süre (dk)	211.63±220.25	50.52±27.03	600±0.00
Ortalama Hız (m/dk)	9.80±1.94	7.05±5.70	8±0.00

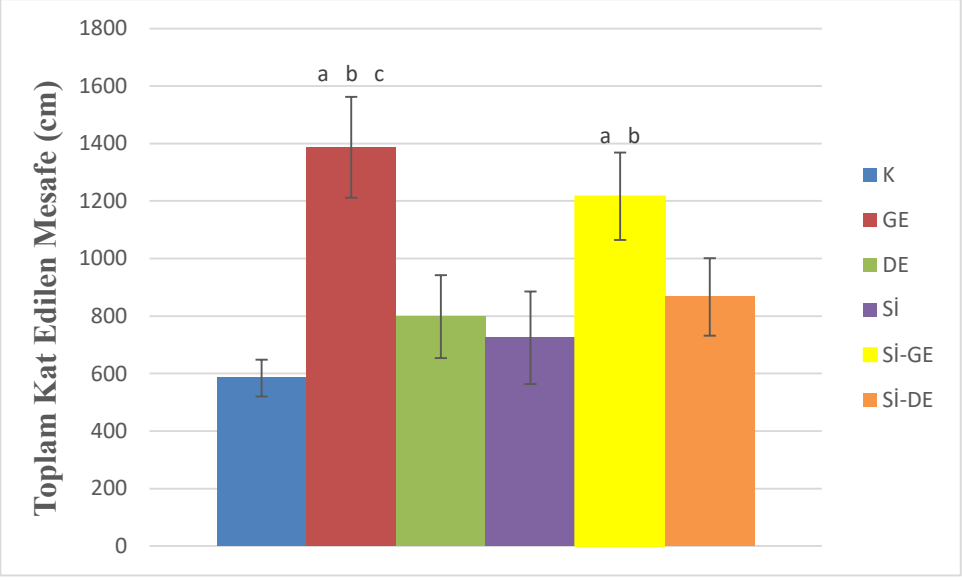
4.3. Açık Alan Testi Bulguları

Gruplar arası lokomotor aktivite ve anksiyeteyi değerlendirmek için OF testinde hayvanların toplam kat ettikleri mesafe, orta alandaki ve thigmotaksis alandaki bulunma süreleri ve ortalama hızları değerlendirilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

4.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Bulguları

T Maze testinde gruplar arası toplam kat edilen mesafe (cm), orta alanda, açık ve kapalı kollarda geçirdikleri süre (s) ve giriş sayıları (frekans), ortalama hız (cm/s) arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. Grupların orta alanda, açık ve kapalı kollarda geçirdikleri süreye ve açık kola giriş sayısına (frekans) bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Şekil 9'da yükseltilmiş artı labirent testinde toplam kat edilen mesafenin gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 9. Yükseltilmiş artı labirent testinde toplam kat ettikleri mesafe (cm).

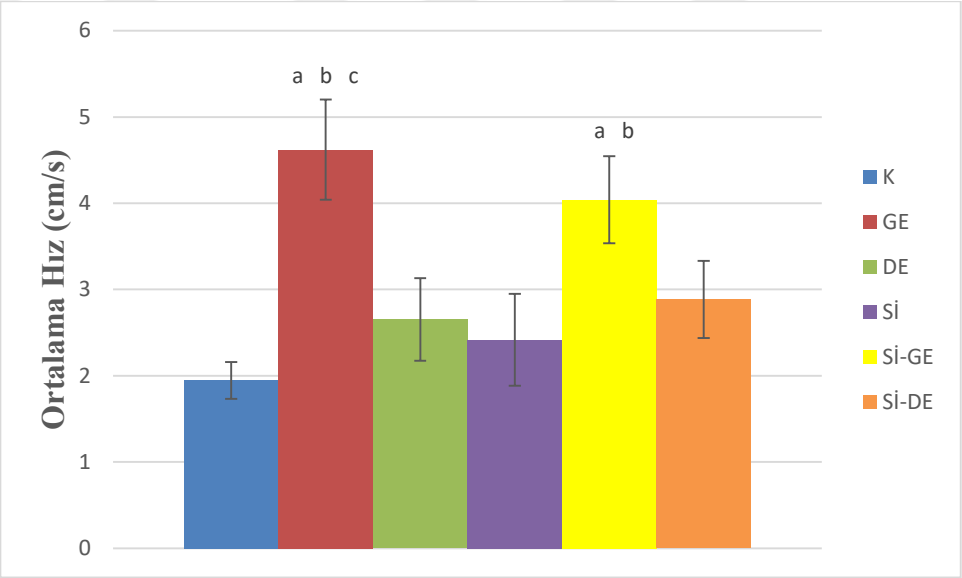
a: p<0.005, K grubu ile karşılaştırıldığında,

b: p<0.05, Sİ ve DE grupları ile karşılaştırıldığında,

c: p<0.05, Sİ-DE grubu ile karşılaştırıldığında.

GE grubunun toplam kat ettiği mesafe K, Sİ, DE ve Sİ-DE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0.001, p=0.002, p=0.006 ve p=0.014). Sİ-GE grubunun toplam kat ettiği mesafe K, Sİ ve DE grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.004, p=0.020 ve p=0.046).

Şekil 10'da yükseltilmiş artı labirent testinde ortalama hızın gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 10. T Maze testinde grupların ortalama hızları (cm/s)

a: p<0.005, K grubu ile karşılaştırıldığında,

b: p<0.05, Sİ ve DE grupları ile karşılaştırıldığında,

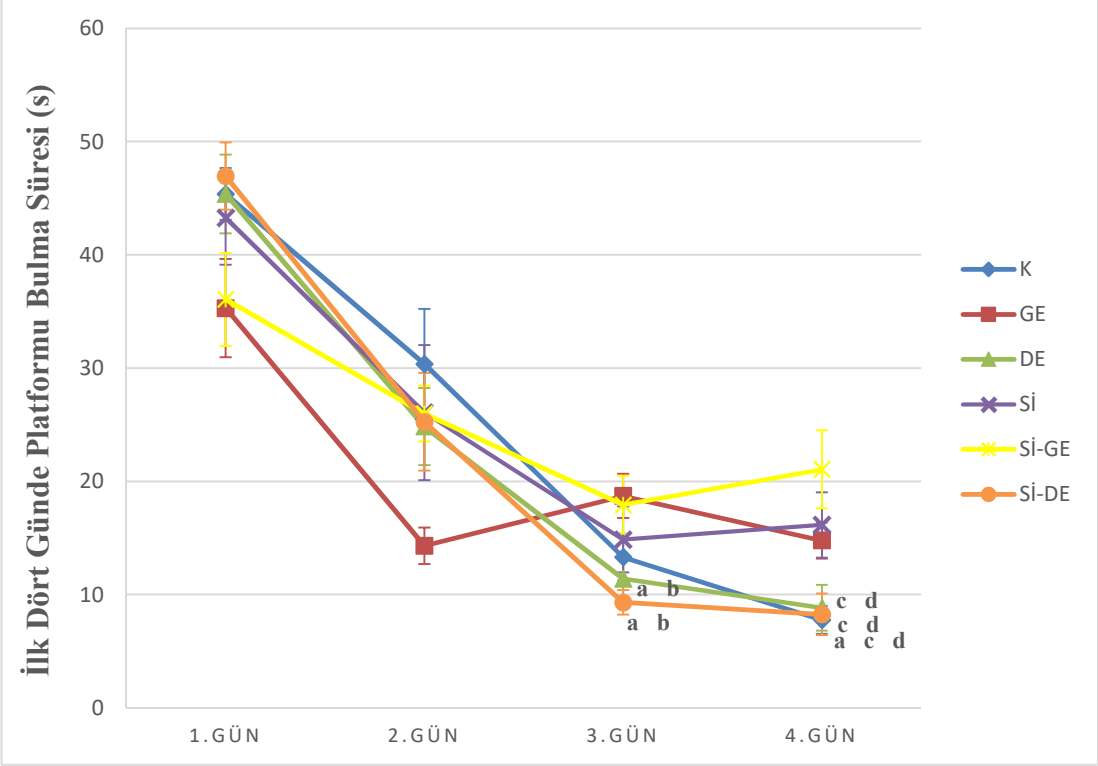
c: p<0.05, Sİ-DE grubu ile karşılaştırıldığında.

GE grubunun ortalama hızı K, Sİ, DE ve Sİ-DE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.001, p=0.002, p=0.006, p=0.014). Sİ-GE grubunun ortalama hızı K, Sİ ve DE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.004, p=0.021, p=0.046).

4.5. Morris Su Labirenti Testi Bulguları

Gruplar arasında kognitif fonksiyonları değerlendirmek için yapılan MWM testinde hayvanların ilk dört günde platformu bulmak için geçirdikleri ortalama süre, hedef ve karşı kadranda bulunma süresi, öğrenmenin test edildiği beşinci gündeki (probe) ortalama hızları, orta ve thigmo alan latansı ve bu alanlara giriş sayıları (frekans), birinci ve ikinci bölgede bulunma süreleri değerlendirilmiştir. Bu incelemeler doğrultusunda ortalama hız, orta alana giriş sayısı (frekansı), thigmo alan latansı ve bu alana giriş sayısı, birinci bölgede bulunma sürelerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Sıçanların öğrenme periyodunda platformu bulmak için Morris su tankında geçirdikleri toplam sürenin ortalama değerlerinin günler arasındaki değişimi Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Morris su tankı testinde grupların ilk dört günde platformu bulma süresi (s)

a: $p<0.05$, GE grubu ile karşılaştırıldığında,

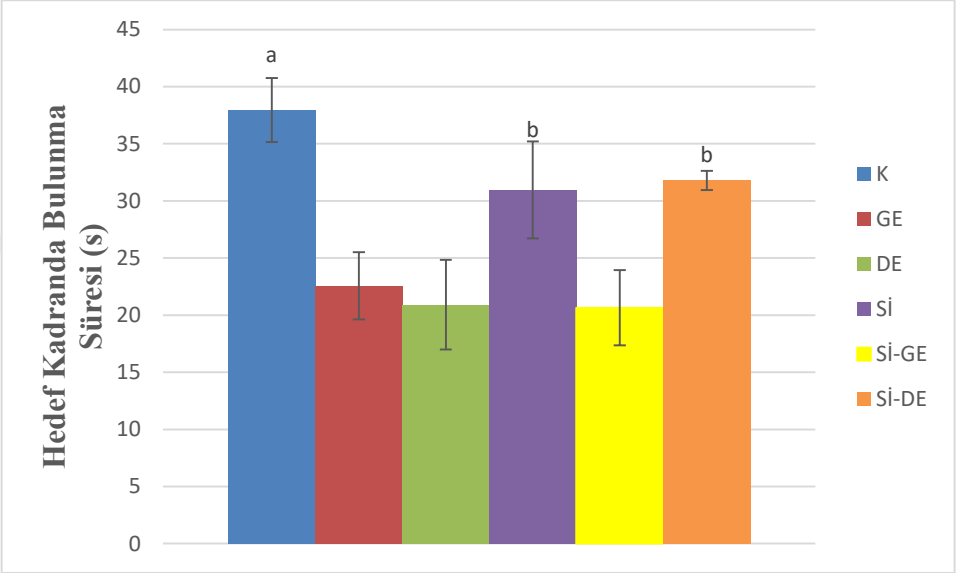
b: $p<0.05$, Sİ-GE grubu ile karşılaştırıldığında,

c. $p<0.05$, Sİ grubu ile karşılaştırıldığında,

d: p<0.001, Sİ-GE grubu ile karşılaştırıldığında.

DE grubu üçüncü günde platformu, GE ve Sİ-GE gruplarına göre daha kısa sürede bulmuştur (p=0.020 ve p=0.044). Sİ-DE grubu üçüncü günde platformu, GE ve Sİ-GE gruplarına göre daha kısa sürede bulmuştur (p=0.007 ve p=0.016). K grubu dördüncü günde platformu, Sİ, GE ve Sİ-GE gruplarına göre daha kısa sürede bulmuştur (sırasıyla p=0.011, p=0.030 ve p<0.001). DE grubu dördüncü günde platformu, Sİ ve Sİ-GE gruplarına göre daha kısa sürede bulmuştur (p=0.030 ve p<0.001). Sİ-DE grubu dördüncü günde platformu, Sİ ve Sİ-GE gruplarına göre daha kısa sürede bulmuştur (p=0.026 ve p<0.001).

Şekil 12'de Morris su tankı testinde öğrenmeyi test etmek için yapılan son günde (probe trial) hedef kadranda bulunma sürelerinin gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 12. Morris su tankı testinde grupların öğrenmeyi test etme periyodunda (probe) hedef kadranda bulunma süresi (s)

a: p≤0.002, GE, DE ve Sİ-GE grupları ile karşılaştırıldığında,

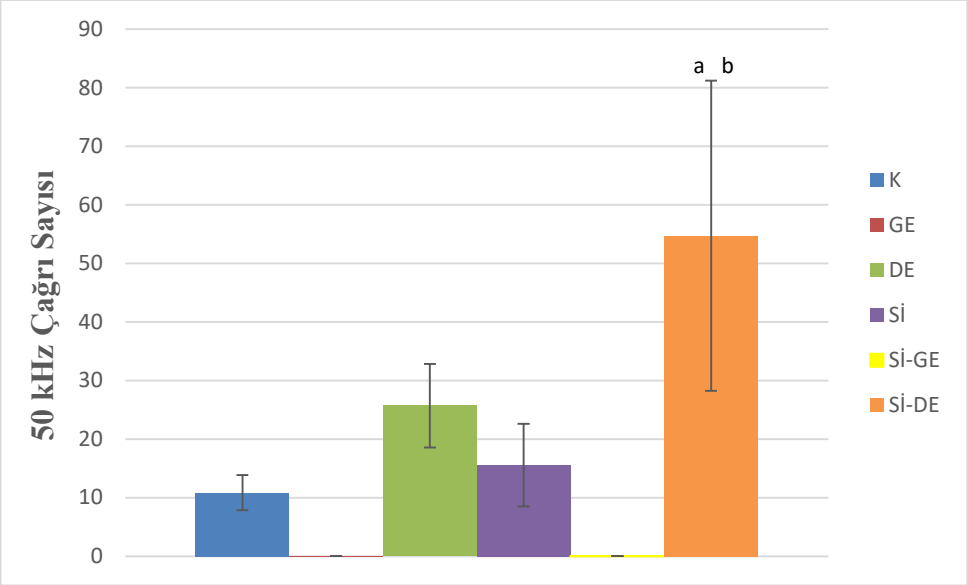
b: p<0.05, DE ve Sİ-GE grupları ile karşılaştırıldığında.

K grubunun hedef kadranda bulunma süresi GE, DE ve Sİ-GE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.002, p=0.001 ve p=0.001). Sİ grubunun hedef kadranda bulunma süresi DE ve Sİ-GE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.039 ve p=0.034). Sİ-DE grubunun hedef kadranda bulunma süresi DE ve Sİ-GE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.040 ve p=0.035).

4.6. Ultrasonik Vokalizasyon Bulguları

Emosyonel durumların anksiyeteden ayırt edilmesi için sıçanların ultrasonik vokalizasyon ile ses frekansları ölçülmüş olup gruplar arası toplam çağrı sayısı (sayı), ortalama çağrı süresi (ms), toplam çağrı süresi (ms), pik yaptığı (en yüksek çıkardığı) frekansın ortalaması (kHz), genliğin en yüksek değerinin (tepe noktası) ortalaması (HB), bant genişliği (kHz), minimum ve maksimum frekans değerlerinin ortalamaları (kHz), 50 ve 22 kHz çağrı sayılarının gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirilmiştir. Grupların toplam çağrı sayısı (kHz), ortalama çağrı süresi (ms), toplam çağrı süresi (ms), pik yaptığı (en yüksek çıkardığı) frekansın ortalaması (kHz), 22 kHz çağrı sayılarına bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Şekil 13'te ultrasonik vokalizasyonda 50 kHz çağrı sayısının ortalamasının gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 13. 50 kHz çağrı sayısının gruplar arası karşılaştırılması

a: p=0.002, GE ve Sİ-GE grupları ile karşılaştırıldığında,

b: p=0.05, K ve Sİ grupları ile karşılaştırıldığında,

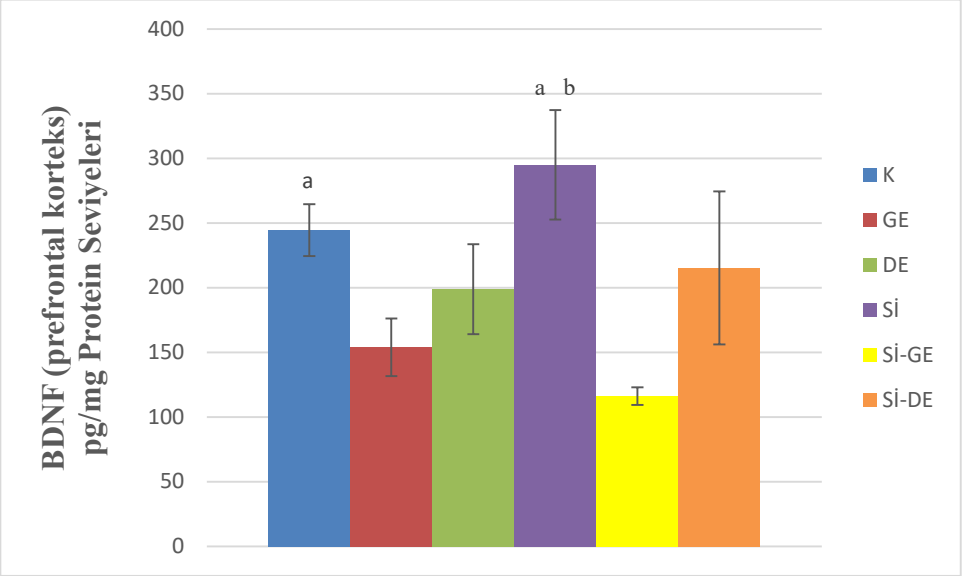
Sİ-DE grubunun 50 kHz çağrı sayısı K, GE, Sİ, Sİ-GE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.011, p=0.002, p=0.023 ve p=0.002).

4.7. Nörotrofik Faktörler

4.7.1. Prefrontal Korteks ve Hipokampusta BDNF Seviyeleri

Bilişsel fonksiyonlar ve sosyal davranışlarla ilişkili beyin bölgeleri olan PFC ve hipokampus bölgelerinde bulunan BDNF seviyeleri değerlendirilmiştir.

Şekil 14'te BDNF'nin PFC'deki protein seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



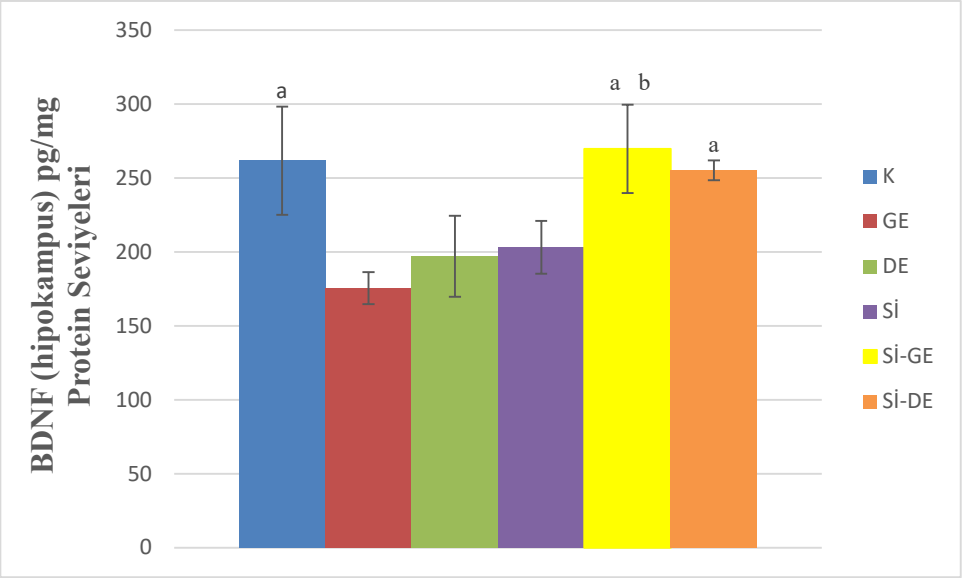
Şekil 14. Prefrontal korteksteki ortalama BDNF protein seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

a: $p<0.05$ Sİ-GE grubu ile karşılaştırıldığında,

b: $p\leq0.05$, GE ve DE grupları ile karşılaştırıldığında.

K ve Sİ gruplarının PFC'deki ortalama BDNF protein seviyeleri, Sİ-GE grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.010$ ve $p=0.001$). Sİ grubunun PFC'deki ortalama BDNF protein seviyesi, GE ve DE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.005$ ve $p=0.048$).

Şekil 15'te BDNF hipokampustaki protein seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 15. Hipokampustaki ortalama BDNF protein seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

a: $p<0.05$, GE grubu ile karşılaştırıldığında,

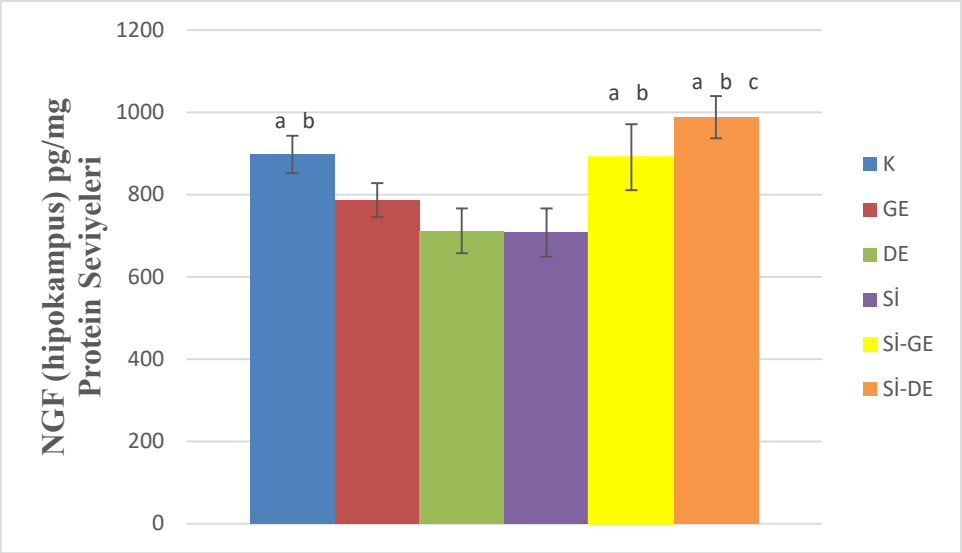
b: $p<0.05$, DE grubu ile karşılaştırıldığında.

K, Sİ-GE ve Sİ-DE gruplarının hipokampustaki ortalama BDNF protein seviyeleri, GE grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.013$, $p=0.010$ ve $p=0.027$). Sİ-GE grubunun hipokampustaki ortalama BDNF protein seviyesi, DE grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.049$).

4.7.2. Prefrontal Korteks ve Hipokampusta NGF Seviyeleri

Bilişsel fonksiyonlar ve sosyal davranışlarla ilişkili beyin bölgeleri olan PFC ve hipokampus bölgelerinde bulunan NGF seviyeleri değerlendirilmiştir. Buna göre PFC'deki NGF protein seviyesi gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Şekil 16'da NGF'nin hipkampustaki protein seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 16. Hipokampustaki ortalama NGF protein seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

a: p<0.05, Sİ grubu ile karşılaştırıldığında,

b: p<0.05, DE grubu ile karşılaştırıldığında,

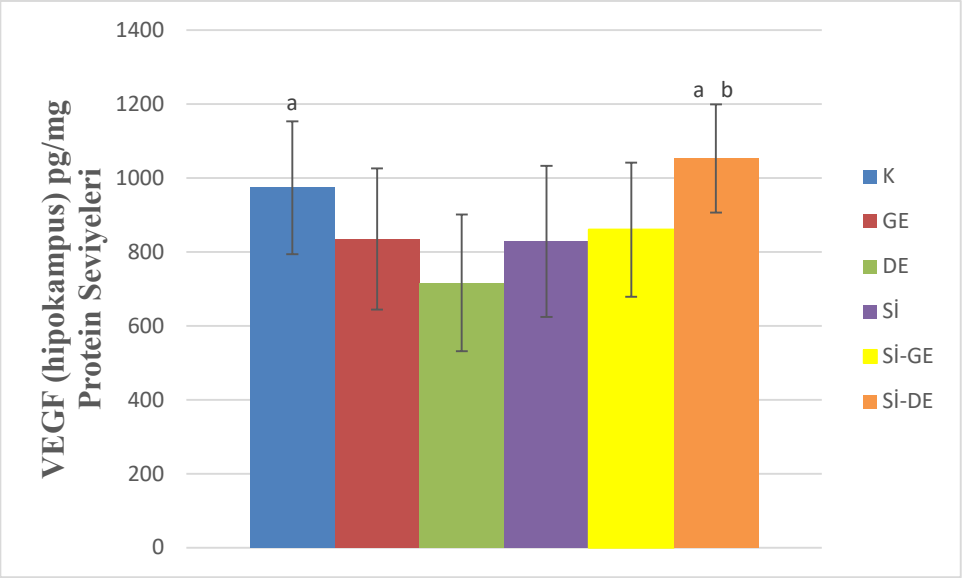
c p<0.05, GE grubu ile karşılaştırıldığında.

K, Sİ-GE ve Sİ-DE gruplarının hipokampustaki ortalama NGF protein seviyesi, Sİ grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.002, p=0.026 ve p=0.002). K, Sİ-GE ve Sİ-DE gruplarının hipokampustaki ortalama NGF protein seviyesi, DE grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.031, p=0.037 ve p=0.003). Sİ-DE grubunun hipokampustaki ortalama NGF protein seviyesi, GE grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.019).

4.7.3. Prefrontal Korteks ve Hipokampusta VEGF Seviyeleri

Bilişsel fonksiyonlar ve sosyal davranışlarla ilişkili beyin bölgeleri olan PFC ve hipokampus bölgelerinde bulunan VEGF seviyeleri değerlendirilmiştir. Buna göre PFC'deki VEGF protein seviyesi gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Şekil 17'de VEGF'nin hipkampustaki protein seviyesinin gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 17. Hipokampustaki ortalama VEGF protein seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

a: p=0.005, DE grubu ile karşılaştırıldığında.

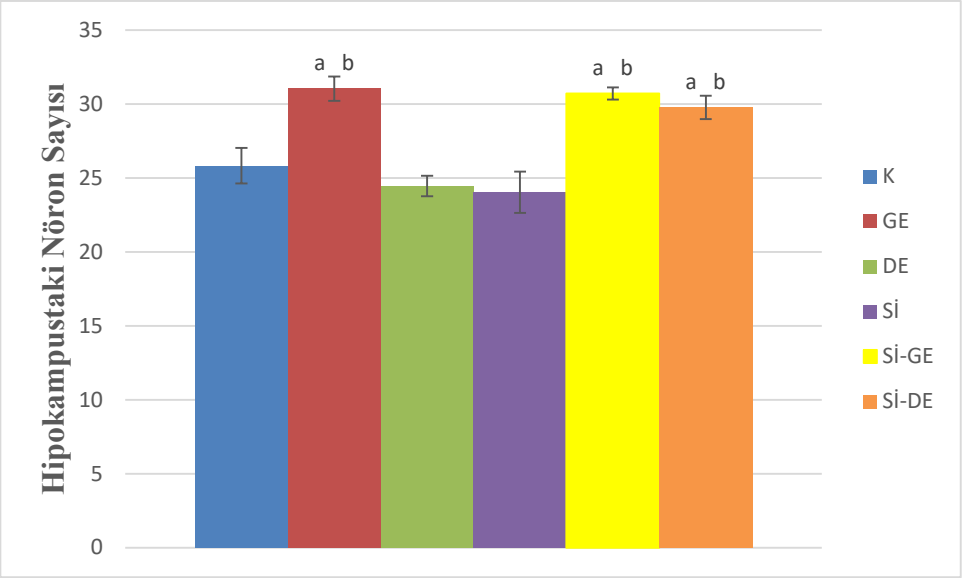
b: p<0.05, Sİ grubu ile karşılaştırıldığında.

K ve Sİ-DE gruplarının hipokampustaki ortalama VEGF protein seviyeleri, DE grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.005 ve p=0.005). Sİ-DE grubunun hipokampustaki ortalama VEGF protein seviyesi, Sİ grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.045).

4.8. Nöron Sayımı

Beyindeki prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerindeki hücre sayımı gerçekleştirilmiştir.

Şekil 18'de hipokampustaki nöron sayısının gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



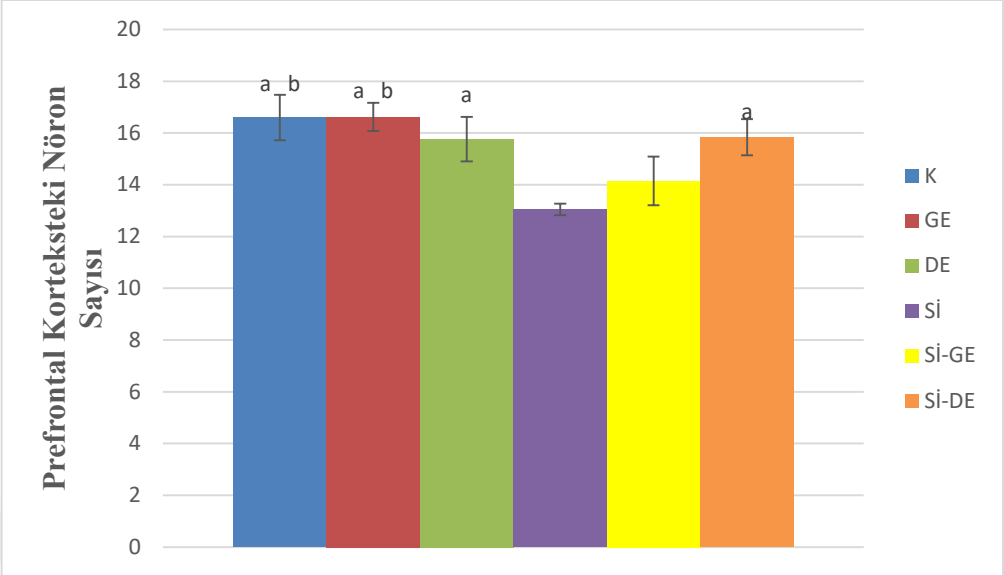
Şekil 18. Hipokampustaki nöron sayısı

a: p≤0.006, K grubu ile karşılaştırıldığında,

b: p<0.001, Sİ ve DE grubu ile karşılaştırıldığında.

GE grubunun hipokampustaki nöron sayısı K, Sİ ve DE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Sİ-GE grubunun hipokampustaki nöron sayısı K, Sİ ve DE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.001, p<0.001 ve p<0.001). Sİ-DE grubunun hipokampustaki nöron sayısı K, Sİ ve DE gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.006, p<0.001 ve p<0.001).

Şekil 19'da PFC'deki nöron sayısının gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir.



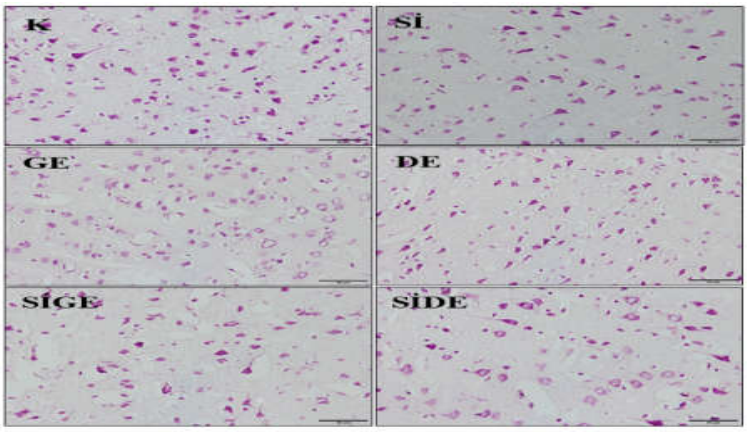
Şekil 19. Prefrontal korteksteki nöron sayısı

a: p<0.05, Sİ grubu ile karşılaştırıldığında,

b: p<0.05, Sİ-GE grubu ile karşılaştırıldığında.

K, GE, DE ve Sİ-DE gruplarının PFC'deki nöron sayısı Sİ grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.002, p=0.002, p=0.013 ve p=0.011). K, GE gruplarının PFC'deki nöron sayısı Sİ-GE grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.024 ve p=0.023).

Şekil 20'de prefrontal korteksteki nöron görüntülerinden örnekler gösterilmiştir.



Şekil 20. Prefrontal korteksteki nöron sayıları.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada pubertedeki erkek sıçanlarda kronik sosyal izolasyon sonucunda düzenli ve gönüllü egzersizin davranış, kognitif fonksiyonlar, beyindeki hipokampal ve prefrontal alanlardaki nöron sayısı ve nörotrofik faktörler üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gözlemledik.

5.1. Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etkiler

Çalışmamızda genel olarak sıçanların ağırlıklarının artış göstermesi, onların adölesan dönemden erişkinliğe kadar olan süreçte deneye katılmalarından kaynaklanmaktadır.

5.2. Düzenli ve Düzensiz Egzersiz

Serbest olarak erişim sağlanılan koşu tekerleğinde gerçekleştirilen fiziksel aktivite, koşu bandında zorunlu olarak düzenli egzersiz yaptırdığımız gruplara göre çok daha kısa mesafeli, kısa süreli ve düşük hızda yapılmıştır. GE ve Sİ-GE gruplarındaki hayvanların egzersize katılım isteği çok az olmuştur. Sosyal olarak yaşayan GE grubu, zaman geçirebilecekleri akranlarının olması sebebiyle koşu tekerleği gibi fiziksel aktivite gerçekleştirebilecekleri bir materyale ihtiyaç duymamış olabilir. Sİ-GE grubundaki sıçanlar ise sosyal izolasyondan kaynaklı motivasyonları düşmüş, duygusal durumları olumsuz etkilenmiş ve çok hareket etmek istememiş olabilirler. Ayrıca sosyal etkileşimler, hayvanlar arasında rekabet, oyun veya takım çalışması gibi sosyal dinamikleri içerir. Sosyal izolasyon durumunda bu tür etkileşimler ortadan kalkar ve hayvanların fiziksel aktiviteye olan ilgisi azalabilir. Ayrıca koşu tekerleği, daha küçük bir alana sahiptir ve hayvanlara sınırlı bir hareket özgürlüğü sunar. Bununla birlikte koşu tekerleği, hayvanların doğal koşu koşullarını tam olarak taklit etmeyebilir. Bu da daha kısa mesafeli ve düşük tempolu aktiviteye yol açmış olabilir.

Ruh hali egzersizle olumlu anlamda iyileşir (299, 300) ve insanlarda egzersizin anksiyeteyi azalttığı düşünülmektedir (301). Bununla birlikte, egzersizin laboratuvar hayvanlarında anksiyete benzeri davranışlar üzerindeki etkisine ilişkin çelişkili sonuçlar vardır; bazı çalışmalar anksiyetenin egzersiz ile azaldığını (302) bildirirken, diğerleri anksiyetenin arttığını bildirmektedir (303, 304, 305). Bu durum, yapılan

egzersizin bir stres faktörü olabileceğini ve bu durumun yapılan egzersizin tipine bağlı olarak değişebileceğini düşündürmüştür.

5.3. Davranış Deneyleri Üzerindeki Etkiler

5.3.1. Açık Alan Testi Üzerindeki Etkiler

Sıçanlarla yapılan çalışmada OF testinde stres faktörü olarak sosyal izole olan ve olmayan veya egzersiz yapıp izole olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı sonuca ulaşılamayan çalışmalar mevcuttur (306). Bizim çalışmamızdaki OF testi sonuçlarının anlamsız çıkması bu davranış testlerinin her zaman %100 güvenilir sonuçlar verememesiyle ilişkili olabilir. Ayrıca OF testinin uzunluğu kendi başına anksiyeteyi etkileyebilir (94, 269). Bununla birlikte bizim uyguladığımız kronik sosyal izolasyon uygulamasının süresi anksiyete benzeri davranışlar oluşturmak için yeterli gelmemiş olabilir.

5.3.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Üzerindeki Etkiler

Gönüllü egzersiz grupları T maze testinde platformda daha hızlıydılar, daha çok mesafe katettiler; yani lökomotor aktiviteleri daha yüksekti. Hali hazırda zenginleştirilmiş çevrede bulunuyormuş gibi koşu tekerleğine serbest erişime sahip olan gönüllü egzersiz yapan sıçanlar, bu labirent platformunda yeni bir ortama geldikleri için arayışa girerek daha çok hareket etmiş ve düzeneği incelemiş olabilirler (2). Bu onların anksiyete durumlarının daha az olduğunun bir göstergesi olabilir. Bu çevrede bulunmaları, onların anksiyetelerini azaltmış olabilir (14, 275). Benzer şekilde sosyal izolasyon uygulaması sonunda yapılan T Maze testinde deneklerin düzeneğin açık koluna ilk girme latansında kısalma, açık kolda geçirdikleri sürede ise uzama görüldüğü, düzeneğin açık koluna giriş sıklığında ve açık kola uzanma sıklığında artış görülen çalışmalar mevcuttur (2,14).

Anksiyete benzeri davranışlar üzerinde egzersizin etkilerine bakıldığında sonuçlar çelişkilidir. Literatürde deney hayvanlarında sosyal izolasyon ve gönüllü/gönülsüz egzersizin anksiyete benzeri davranışlar üzerinde gösterdiği heterojen sonuçlar; hayvan türü, egzersiz türü, egzersizin frekansındaki farklılıklar ve sosyal izolasyon stres modelinin süresi ve stres türünün aktivite üzerindeki etkileriyle ilgili olabilir (275, 307).

5.3.3. Ultrasonik Vokalizasyon Üzerindeki Etkiler

Emosyonel durumların anksiyeteden ayırt edilmesi için sıçanların ultrasonik vokalizasyon ile ölçülen ses frekansları bize hayvanların sosyal davranışlarıyla ilgili bilgi vermektedir. 50 kHz USV'nin frontal korteksteki nöronal aktivitede artış meydana getirdiği gösterilmiştir (308). Bizim çalışmamızda da izole olup düzenli egzersiz yapan grubun PFC nöron sayısının en yüksek olması ve 50 kHz USV'nin de bu grupta en yüksek çıkması bu durumu destekler niteliktedir. Bu sonuçlara göre sosyal izole olup düzenli egzersiz yapan grubun anksiyetesinin azaldığı söylenebilir. Sosyal izole olan gruplar zenginleştirilmiş çevre veya duyusal ipuçlarından yoksun kalmışlardır ve ultrasonik vokalizasyon için yeni bir ortama girmişlerdir. Böylelikle bu durum onlar için yenidir ve merak ettikleri için 50 kHz ses frekansını diğer gruplardan daha fazla yaymışlardır. Ayrıca, bu çağrılar egzersiz sırasında değil; egzersiz beklentisiyle yapılan çağrılarla pozitif korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda ultrasonik vokalizasyon, düzenli egzersiz yapan grupların normalde egzersizi yapmış oldukları zamanda (09.00) yapılmıştır. Bu durum Sİ-DE grubu için egzersiz beklentisinde oldukları ve bu yüzden 50 kHz ses yaymış olabileceğini düşündürmektedir (292, 309).

Bu sonuçlar, insanlar üzerinde de benzer şekilde geçerli olabilir ve egzersizin, sosyal bağlantıların yerini tamamen alamayacak olsa da sosyal izolasyonun etkilerini azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Düzenli egzersiz stresi azaltmaya ve anksiyete düzeylerini düşürmeye yardımcı olabilir. Bu nedenle, sosyal izolasyon altındaki sıçanların düzenli egzersiz yapmaları, anksiyete düzeylerini azaltarak olumlu bir etki yaratabilir. Anksiyete durumuna en uzak grubun Sİ-DE grubu olduğu söylenebilir (310, 311). Bu da bize düzenli egzersizin anksiyete üzerinde olumlu etkilerinin olabilme potansiyelini bir kez daha göstermiştir. Bununla birlikte, bu sonuçlar tek bir araştırmaya dayandığı için, daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

5.3.4. Morris Su Labirenti Testi Üzerindeki Etkiler

MWM testi sonuçlarına göre; ilk güne göre ilerleyen günlerde bütün gruplarda platformu bulma süreleri azalmıştır. Dördüncü günde en kısa sürede platformu bularak platformun yerini en iyi öğrenmiş olan gruplar düzenli egzersiz gruplarıdır. Bu bulgular zorunlu egzersiz yaptırılan grupların hızlı hareket edip platformun

lokasyonunu daha hızlı bulmalarının, yüzmeyi de zorunlu aerobik egzersiz olarak görüp daha önceden alışmış oldukları hızlı hareket etme eğilimlerinin artmış olabileceğini de düşündürmüştür (312). Bu sonuçlara göre; düzenli egzersiz yapmanın öğrenme üzerine etkileri olduğu, nöroplastisite açısından olumlu katkılar sağladığı görülmüştür. Düzenli egzersizin nöroplastisiteyi arttırıcı etkileri olduğu bilinmektedir (6) ve bizim bulgularımız da bu durumu desteklemektedir.

Çalışmamızda belleği ölçmek için yapılan probe trialde sosyal izolasyon grubu ve izole olup düzenli egzersiz yapan gruplar hedef kadranda en çok zaman geçiren gruplar olmuştur.

Sosyal izole grup son günde platformun önceden bulunduğu kadranda daha çok zaman geçirerek, belki de kaçış yolu olarak düşündükleri için platforma ulaşmayı amaçlamış olabilirler. Bu grupların nöroplastik olarak hücre sayıları artmamıştı, stresin olumlu etkileri olsaydı hücre sayılarının da artması beklenirdi. Bunun yanı sıra sosyal izole olup düzenli egzersiz yapan grubun da probe trialde başarılı olması, bellek testinde iyi sonuçlara ulaşması yine egzersizin nöroplastisiteye olumlu katkısını göstermektedir. Bütün durumlar göz önüne alındığında yapılan düzenli egzersizin, sosyal izolasyon stresinin oluşturduğu olumsuz sonuçları azaltarak kognitif fonksiyonlar üzerinde potansiyel faydalarının olabileceğini göstermektedir (35).

5.4. Nörotrofik Faktörler

Gönüllü fiziksel egzersiz için fırsat sağlayan bir koşu tekerleğinin varlığı, zenginleştirilmiş bir ortamın önemli bir bileşenidir (313). Zenginleştirilmiş bir ortamda yaşamak yetişkin beyninde, özellikle de hipokampus ve serebral kortekste çeşitli plastik değişiklikler yaratır (313). Bu plastik değişikliklerin, duyusal-algısal işleme ve öğrenmeye dahil olan sinirsel bağlantıların yeniden düzenlenmesini yansıttığı düşünülmektedir. Bu değişikliklere aracılık eden muhtemel adaylar, çevresel zenginleşmenin ardından BDNF, NGF ve VEGF gibi nörotrofinlerdir (314, 315). NGF bilişsel işlevle ilişkilendirilmiştir ve kolinerjik (asetilkolin salgılayan nöronlar) nöronların performansını arttırdığı kanıtlanmıştır (315).

5.4.1. Beyin Dokusundaki NGF Seviyesi Üzerindeki Etkiler

Nörotrofik faktörleri değerlendirdiğimizde; hipokampal NGF seviyeleri sosyal izole olup hem gönüllü hem de düzenli egzersiz yapan gruplarda daha yüksek çıkmıştır. Egzersiz, hipokampusun sağlığını korurken, sosyal izolasyon bu sağlığı olumsuz etkileyebilmektedir (199). Sonuç olarak, sosyal izolasyon ve egzersiz gibi çevresel faktörlerin hipokampustaki NGF seviyelerini etkilemesi mümkündür (18). Egzersizin, hipokampal NGF düzeylerini artırarak izolasyon stresinin oluşturduğu hipokampal hasarı iyileştirmesi, nöronal canlılığı koruması/artırması ve böylece nöroplastik aktiviteye katkı sağlaması olasıdır.

Çalışmamızda hipokampal NGF protein düzeyi sonuçlarına benzer şekilde izole olup egzersiz yapan grupların hipokampustaki BDNF protein seviyeleri yüksek bulunmuştur (316). Sosyal izolasyon stresine rağmen düzenli egzersiz veya düzensiz fiziksel aktivitenin nöroplastisiteyi arttırıp bu olumsuz etkiyi olumluya çevirmek için koruyucu bir mekanizma oluşturmuş hatta daha da iyiye götürmüş olabilir.

5.4.2. Beyin Dokusundaki BDNF Seviyesi Üzerindeki Etkiler

Çalışmamızda sosyal izole grubun PFC'deki BDNF protein seviyeleri yüksek bulunmuştur. PFC, stresle mücadele eden bir bölgedir. Sosyal izolasyon, sosyal stresin bir türüdür ve bu nedenle PFC üzerinde stres yanıtı yaratabilir (316). Kortizol ve diğer stres hormonları, PFC gibi beyin bölgelerinin BDNF üretimini arttırmak için sinyal gönderebilir ve beyindeki nörotransmitter sistemlerini de etkileyerek BDNF üretimini arttırarak stresle mücadele edebilir.

5.4.3. Beyin Dokusundaki VEGF Seviyesi Üzerindeki Etkiler

Çalışmamızda sosyal izole olup düzenli egzersiz yapan grubun hipokampustaki ortalama VEGF protein seviyeleri yüksekti (317, 318). Yine bu sonuçlar da düzenli egzersizin kronik izolasyon stresi üzerindeki kompanze edici özelliğini göstermiş olup önceki bulgularımızla örtüşmektedir. Çalışmadaki bulgulara göre, grup halinde yaşayan sıçanların hipokampuslarında VEGF seviyelerinin düşük olmasının nedeni, sosyal stres faktörüyle ilgili olabilir. Yani, grup halinde yaşayan sıçanlar arasında sıralama ve hiyerarşi oluşurken, alt seviyedeki sıçanların daha stresli olabileceği ve bu durumun da hipokampusta VEGF seviyelerini düşürebileceği düşünülmektedir.

Ayrıca, grup içindeki rekabet, agresyon ve davranışsal uyumsuzluklar da sosyal stres faktörüne neden olabilir (319). Bu nedenle de, sosyal izolasyon ile birlikte egzersiz yapmanın hipokampus VEGF seviyelerini arttırıcı etkisi, grup halinde yaşayan ve sosyal stres altında olan sıçanlardan daha belirgin olmuş olabilir.

5.5. Nöron Sayısı Üzerindeki Etkiler

5.5.1. Hipokampus

Sosyal izole olup egzersiz yapan gruplarda hipokampal nöron sayısının yüksek düzeyde bulunması nöroplastik açıdan egzersizin olumlu katkısını bir kez daha göstermektedir. Egzersiz, hipokampus üzerinde çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etki gösterebilir. Bunlar arasında nörotrofik faktörlerin salınımı, sinaptik plastisite, nöroinflamasyonun azalması gibi faktörler yer alır. Bu mekanizmaların dengesi, hücre sayısını etkileyebilir. Egzersizin hipokampal hücre proliferasyonunu ve nörogenezis süreçlerini etkileyebileceği düşünülmektedir (34). Ayrıca MWM'de probe trialde izole olup düzenli egzersiz yapan grubun başarılı olması da yine egzersizin uzamsal öğrenme-bellek üzerindeki katkısını göstermiş olup hipokampal nöron sayılarındaki bulgularımız bu durumu desteklemektedir (320).

5.5.2. Prefrontal Korteks

Gönüllü egzersiz grubu ve sosyal izole olup düzenli egzersiz yapan grupların PFC'deki nöron sayısı yüksek olup sosyal izolasyon grubu düşük bulunmuştur. Egzersiz, beyindeki nöronal aktiviteyi artırabilir. Sosyal izolasyon durumunda egzersiz yapan sıçanlar, daha yüksek bir aktivite seviyesine sahip olabilir. Bu artan aktivite, PFC'deki nöronların çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik edebilir (121). Egzersiz, sinaptik plastisite adı verilen süreci teşvik edebilir ve bu da nöronların büyümesini ve bağlantılarının güçlenmesini destekleyebilir.

İzole olup düzenli egzersiz yapan grubun PFC'de nöron sayısının yüksek olması onların anksiyetesinin de az olduğunu gösterebilir (35). Bununla birlikte izole olup düzenli egzersiz yapan grubun 50 kHz frekansta çıkardıkları çağrı sayısı dolayısıyla bu gruptaki sıçanların anksiyete düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermiştik. Bu iki durum birbiri ile örtüşmektedir.

. Duygusal uyaranlar, beyindeki nörotransmitterlerin salınımını etkileyerek nöronal aktiviteyi artırabilir. Daha yüksek nöronal aktivite, PFC'de nöronal büyümeyi ve hayatta kalma süreçlerini destekleyebilir. Sosyal izolasyon, stres seviyelerini artırabilirken sosyal etkileşimler ve fiziksel aktivite stresi azaltabilir. Daha düşük stres seviyeleri, PFC üzerindeki olumsuz etkileri azaltabilir ve nöronal sağlığı koruyabilir. Sosyal etkileşimler ve fiziksel aktivite, beyin kan akışını artırabilir ve beyin hücrelerine daha fazla oksijen ve besin maddesi taşıyabilir. Bu da PFC'deki nöronların daha iyi beslenmesini ve sağlıklarının korunmasını sağlayabilir; ancak beyindeki karmaşık etkileşimlerin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada;

*Davranış testlerinde egzersiz yapan grupların diğer gruplara göre anksiyete seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde düzenli egzersiz yapan grubun USV'de çıkardıkları sesler incelendiğinde, egzersizin anksiyeteyi azalttığı hem de nöroplastik aktiviteyi arttırdığı söylenebilir.

*MWM testinde egzersiz yapan grupların öğrenme fonksiyonlarının daha iyi olduğu görülmüştür.

*Egzersiz yapan gruplarda hipokampus ve prefrontal korteksteki nöron sayılarının diğer gruplara göre daha yüksek olması egzersizin kognitif fonksiyonlar ve anksiyete üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir.

*Kronik sosyal izolasyon stresine maruz kalıp gönüllü veya düzenli egzersiz yapan gruplarda hipokampal nörotrofik faktörler yüksek bulunmuştur. Buna göre stresin bozduğu bilişsel fonksiyonları egzersiz, nörotrofik faktörlerin salınmasını artırarak nöroplastisiteye olumlu etki gösterebiliyor olabilir.

*Egzersizin, bu nörotrofik faktörlerin artmasını hangi hücresel mekanizmalarla katkıda bulunduğunu anlamak için yeni ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sosyal izolasyon ile artan sedanter yaşamda anksiyete benzeri belirtilerin en aza indirilmesi ve bozulan kognitif fonksiyonların düzeltilmesi için düzenli veya düzensiz aralıklarla yapılan fiziksel aktivitenin yaşama entegre edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Orben A, Tomova L, Blakemore SJ. The effects of social deprivation on adolescent development and mental health. The Lancet, Child and Adolescent Health. 2020;4(8):634-40.

2. Arakawa H. Ethological approach to social isolation effects in behavioral studies of laboratory rodents. Behavioural Brain Research. 2018;341:98-108.

3. McCormick C, Mathews I. Adolescent development, hypothalamic-pituitary-adrenal function, and programming of adult learning and memory. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010;34(5):756-65.

4. Gunnar MR, Wewerka S, Frenn K, Long JD, Griggs C. Developmental changes in hypothalamus-pituitary-adrenal activity over the transition to adolescence: normative changes and associations with puberty. Development and Psychopathology. 2009;21(1):69-85.

5. Rosen JB, Schulkin J. From normal fear to pathological anxiety. Psychological Review. 1998;105(2):325-50.

6. Uysal N, Kiray M, Sisman AR, Baykara B, Aksu I, Dayi A, et al. Effects of exercise and poor indoor air quality on learning, memory and blood IGF-1 in adolescent mice. Biotechnic and Histochemistry: official publication of the Biological Stain Commission. 2014;89(2):126-35.

7. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. Cochrane Database Systematic Reviews. 2013;2013(9):Cd004366.

8. Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? Brain: a journal of Neurology. 2016;139(Pt 3):662-73.

9. O'Leary JD, Hoban AE, Murphy A, O'Leary OF, Cryan JF, Nolan YM. Differential effects of adolescent and adult-initiated exercise on cognition and hippocampal neurogenesis. Hippocampus. 2019;29(4):352-65.

10. Purohit DC, Mandyam AD, Terranova MJ, Mandyam CD. Voluntary wheel running during adolescence distinctly alters running output in adulthood in male and female rats. Behavioural Brain Research. 2020;377:112235.

11. Fulk LJ, Stock HS, Lynn A, Marshall J, Wilson MA, Hand GA. Chronic physical exercise reduces anxiety-like behavior in rats. International Journal of Sports Medicine. 2004;25(1):78-82.

12. Aksu I, Ates M, Baykara B, Kiray M, Sisman AR, Buyuk E, et al. Anxiety correlates to decreased blood and prefrontal cortex IGF-1 levels in streptozotocin induced diabetes. Neuroscience Letters. 2012;531(2):176-81.

13. Spear LP. Adolescent neurodevelopment. The Journal of Adolescent Health: official publication of the Society of the Adolescent Medicine. 2013;52(2 Suppl 2):S7-13.

14. He J, Crews FT. Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior. 2007;86(2):327-33.

15. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong's Review of Medical Physiology. 23 ed. United States: The McGraw-Hill Companies; 2010.

16. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. Journal of Translational Medicine. 2012;10:239.

17. Birch AM, McGarry NB, Kelly AM. Short-term environmental enrichment, in the absence of exercise, improves memory, and increases NGF concentration, early neuronal survival, and synaptogenesis in the dentate gyrus in a time-dependent manner. Hippocampus. 2013;23(6):437-50.

18. Chae CH, Jung SL, An SH, Park BY, Kim TW, Wang SW, et al. Swimming exercise stimulates neuro-genesis in the subventricular zone via increase in synapsin I and nerve growth factor levels. Biology of Sport. 2014;31(4):309-14.

19. Ickes BR, Pham TM, Sanders LA, Albeck DS, Mohammed AH, Granholm AC. Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. Experimental Neurology. 2000;164(1):45-52.

20. Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, Garcez ML, Zugno AI. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. Aging and Disease. 2015;6(5):331-41.

21. Wiener CD, de Mello Ferreira S, Pedrotti Moreira F, Bittencourt G, de Oliveira JF, Lopez Molina M, et al. Serum levels of nerve growth factor (NGF) in patients with major depression disorder and suicide risk. J Affect Disord. 2015;184:245-8.

22. Ortiz JB, Mathewson CM, Hoffman AN, Hanavan PD, Terwilliger EF, Conrad CD. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor mediates recovery from chronic stress-induced spatial reference memory deficits. The European Journal of Neuroscience. 2014;40(9):3351-62.

23. Wosiski-Kuhn M, Stranahan AM. Opposing effects of positive and negative stress on hippocampal plasticity over the lifespan. Ageing Research Reviews. 2012;11(3):399-403.

24. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(9):Cd004366.

25. Newton SS, Duman RS. Regulation of neurogenesis and angiogenesis in depression. Current Neurovascular Research. 2004;1(3):261-7.

26. Licht T, Goshen I, Avital A, Kreisel T, Zubedat S, Eavri R, et al. Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(12):5081-6.

27. Takagi H, King GL, Robinson GS, Ferrara N, Aiello LP. Adenosine mediates hypoxic induction of vascular endothelial growth factor in retinal pericytes and endothelial cells. Investigative ophthalmology & visual science. 1996;37(11):2165-76.

28. Sun Y, Jin K, Xie L, Childs J, Mao XO, Logvinova A, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. The Journal of clinical investigation. 2003;111(12):1843-51.

29. Rosenstein JM, Krum JM, Ruhrberg C. VEGF in the nervous system. Organogenesis. 2010;6(2):107-14.

30. Gormanns P, Mueller NS, Ditzen C, Wolf S, Holsboer F, Turck CW. Phenome-transcriptome correlation unravels anxiety and depression related pathways. Journal of Psychiatric Research. 2011;45(7):973-9.

31. Shi SS, Shao SH, Yuan BP, Pan F, Li ZL. Acute stress and chronic stress change brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase-coupled receptor (TrkB) expression in both young and aged rat hippocampus. Yonsei Medical Journal. 2010;51(5):661-71.

32. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. Diabetes. 2012;61(6):1315-22.

33. Uysal N, Kiray M, Sisman AR, Camsari UM, Gencoglu C, Baykara B, et al. Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. Biotechnic and Histochemistry: official publication of the Biological Stain Commission. 2015;90(1):55-68.

34. Cetinkaya C, Sisman AR, Kiray M, Camsari UM, Gencoglu C, Baykara B, et al. Positive effects of aerobic exercise on learning and memory functioning, which correlate with hippocampal IGF-1 increase in adolescent rats. Neuroscience Letters. 2013;549:177-81.

35. Brockett AT, LaMarca EA, Gould E. Physical exercise enhances cognitive flexibility as well as astrocytic and synaptic markers in the medial prefrontal cortex. PLoS One. 2015;10(5):e0124859.

36. Baltaş Z, Baltaş A. Stres ve Başa çıkma Yolları. 36 ed. İstanbul: Remzi Kitabevi; 1986.

37. Sherwood L. Human Physiology: From Cells to Systems. Boston, MA: Cengage Learning; 2015.

38. Young JB, Rosa RM, Landsberg L. Dissociation of sympathetic nervous system and adrenal medullary responses. The American journal of physiology. 1984;247(1 Pt 1):E35-40.

39. Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Oates JA. Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. Circulation. 1979;59(4):637-43.

40. Verberne AJ, Sabetghadam A, Korim WS. Neural pathways that control the glucose counterregulatory response. Frontiers in neuroscience. 2014;8:38.

41. Torner L, Plotsky PM, Neumann ID, de Jong TR. Forced swimming-induced oxytocin release into blood and brain: Effects of adrenalectomy and corticosterone treatment. Psychoneuroendocrinology. 2017;77:165-74.

42. Chrousos GP. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1992;21(4):833-58.

43. Selye H. Stress and disease. Laryngoscope. 1955;65(7):500-14.

44. Hall JE. Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.

45. Antoun M, Edwards KM, Sweeting J, Ding D. The acute physiological stress response to driving: A systematic review. PLoS One. 2017;12(10):e0185517.

46. Chrousos GP, Vingerhoeds A, Brandon D, Eil C, Pugeat M, DeVroede M, et al. Primary cortisol resistance in man. A glucocorticoid receptor-mediated disease. The Journal of Clinical Investigation. 1982;69(6):1261-9.

47. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. Pharmacological Reviews. 1991;43(4):425-73.

48. Spiess J, Rivier J, Rivier C, Vale W. Primary structure of corticotropin-releasing factor from ovine hypothalamus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1981;78(10):6517-21.

49. Liposits Z, Phelix C, Paull WK. Adrenergic innervation of corticotropin releasing factor (CRF)-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. A combined light and electron microscopic immunocytochemical study. Histochemistry. 1986;84(3):201-5.

50. Schwabe L, Schächinger H, de Kloet ER, Oitzl MS. Corticosteroids operate as a switch between memory systems. Journal of cognitive neuroscience. 2010;22(7):1362-72.

51. Turnbull AV, Rivier C. Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1997;215(1):1-10.

52. Epel E, Daubenmier J, Moskowitz JT, Folkman S, Blackburn E. Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. Annals of the New York Academy of Sciences. 2009;1172:34-53.

53. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. The Journal of endocrinology. 1999;160(1):1-12.

54. Marin MF, Lord C, Andrews J, Juster RP, Sindi S, Arsenault-Lapierre G, et al. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. Neurobiology of learning and memory. 2011;96(4):583-95.

55. Mikulska J, Juszczyk G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. Brain Science. 2021;11(10).

56. Weiss IC, Pryce CR, Jongen-Rêlo AL, Nanz-Bahr NI, Feldon J. Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. Behavioural brain research. 2004;152(2):279-95.

57. Lehmann J, Russig H, Feldon J, Pryce CR. Effect of a single maternal separation at different pup ages on the corticosterone stress response in adult and aged rats. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2002;73(1):141-5.

58. Chen C, Nakagawa S, An Y, Ito K, Kitaichi Y, Kusumi I. The exercise-glucocorticoid paradox: How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. Frontiers in neuroendocrinology. 2017;44:83-102.

59. Calhoun JB. The ecology and sociology of the Norway rat. 7th ed. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; [for sale by the Superintendent of Documents, U.S. Govt. Print. Off.]; 1963.

60. McClintock MK. A functional approach to the behavioral endocrinology of rodents. Psychobiology of reproductive behavior: An evolutionary perspective. Englewood Cliffs, NJ, US: Prentice-Hall, Inc; 1987. p. 176-203.

61. Başar K, Ertuğrul A. Animal Models in Depression Research. Journal of Clinical Psychiatry. 2005;8(3):123-34.

62. Servatius RJ, Ottenweller JE, Natelson BH. Delayed startle sensitization distinguishes rats exposed to one or three stress sessions: Further evidence toward an animal model of PTSD. Biological Psychiatry. 1995;38(8):539-46.

63. Weiss RS. Loneliness: The experience of emotional and social isolation. Cambridge, MA, US: The MIT Press; 1973. xxii, 236-xxii, p.

64. Xia N, Li H. Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health. Antioxidants and Redox Signaling. 2018;28(9):837-51.

65. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. Perspectives on Psychological Science: a journal of Association for the Psychological Science. 2015;10(2):227-37.

66. Cacioppo JT, Cacioppo S, Capitanio JP, Cole SW. The neuroendocrinology of social isolation. Annual review of psychology. 2015;66:733-67.

67. Tomova L, Wang KL, Thompson T, Matthews GA, Takahashi A, Tye KM, et al. Acute social isolation evokes midbrain craving responses similar to hunger. Nature Neuroscience. 2020;23(12):1597-605.

68. Clair R, Gordon MK, Kroon M, Reilly CM. The effects of social isolation on well-being and life satisfaction during pandemic. Humanities and Social Sciences Communications. 2021;8:1-6.

69. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2020;59(11):1218-39.e3.

70. Cacioppo JT, Hughes ME, Waite LJ, Hawkley LC, Thisted RA. Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: cross-sectional and longitudinal analyses. Psychology and Aging. 2006;21(1):140-51.

71. Deneme F, Aşçıoğlu M, Süer C. SOSYAL İZOLASYON OLUŞTURULAN GENÇ ERKEK SIÇANLARDA GİNKGO BİLOBA EKSTRESİ'NİN ÖĞRENMEYE ETKİSİ. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2015;24(1):31-6.

72. Çevik Ö. Sosyal izolasyon stresi oluşturulmuş sıçanlarda egzersizin öğrenme ve davranış üzerine etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Mersin: Mersin Üniversitesi; 2016.

73. Cacioppo JT, Hawkley LC, Norman GJ, Berntson GG. Social isolation. Annals of the New York Academy of Sciences. 2011;1231(1):17-22.

74. Fone KC, Porkess MV. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008;32(6):1087-102.

75. Karelina K, DeVries AC. Modeling social influences on human health. Psychosomatic medicine. 2011;73(1):67-74.

76. Matsumoto K, Pinna G, Puia G, Guidotti A, Costa E. Social isolation stress-induced aggression in mice: a model to study the pharmacology of neurosteroidogenesis. Stress. 2005;8(2):85-93.

77. Burke AR, McCormick CM, Pellis SM, Lukkes JL. Impact of adolescent social experiences on behavior and neural circuits implicated in mental illnesses. Neuroscience and Biobehavioural Reviews. 2017;76(Pt B):280-300.

78. Grant EC, Mackintosh JH. A comparison of the social postures of some common laboratory rodents. Behaviour. 1963;21:246-59.

79. Einon DF, Humphreys AP, Chivers SM, Field S, Naylor V. Isolation has permanent effects upon the behavior of the rat, but not the mouse, gerbil, or guinea pig. Developmental psychobiology. 1981;14(4):343-55.

80. Powell SB. Models of neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia. Current topics in behavioral neurosciences. 2010;4:435-81.

81. Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2016;64:293-310.

82. Atkinson R, Atkinson R, Smith E, Bem D, Hoeksema S. Hilgard's Introduction to Psychology. 14 ed2019 23.09.2019.

83. Dattani S., Ritchie H., M. R. Mental Health. Our World in Data. 2021.

84. Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. Neurobiology of stress. 2019;11:100191.

85. Stevens A, White A. ACTH: cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways. Results and problems in cell differentiation. 2010;50:63-84.

86. LeDoux J. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? Biological psychiatry. 1998;44(12):1229-38.

87. Uysal N, Sisman AR, Dayi A, Aksu I, Cetin F, Gencoglu C, et al. Maternal exercise decreases maternal deprivation induced anxiety of pups and correlates to increased prefrontal cortex BDNF and VEGF. Neuroscience letters. 2011;505(3):273-8.

88. Hascoët M, Colombel M-C, Bourin M. Influence of Age on Behavioural Response in the Light/Dark Paradigm. Physiology & Behavior. 1999;66(4):567-70.

89. Josefson CC, Skibiel AL. Changes in maternal fecal corticosterone metabolites across lactation and in response to chronic stress. General and Comparative Endocrinology. 2021;314:113916.

90. Rau V, DeCola JP, Fanselow MS. Stress-induced enhancement of fear learning: an animal model of posttraumatic stress disorder. Neuroscience of Biobehaviorural Reviews. 2005;29(8):1207-23.

91. Richter-Levin G. Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma--potential relevance to stress and post-stress syndromes. Psychiatry Research. 1998;79(1):73-83.

92. Kohda K, Harada K, Kato K, Hoshino A, Motohashi J, Yamaji T, et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. Neuroscience. 2007;148(1):22-33.

93. Cohen H, Zohar J, Matar M. The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder. Biological Psychiatry. 2003;53(6):463-73.

94. Rodgers RJ, Dalvi A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. Neuroscience of Biobehavioural Reviews. 1997;21(6):801-10.

95. Aykaç A, Süer K, Taşkıran C. Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri. Marmara Medical Journal. 2015;28(1):1-7.

96. Folkman S. Stress: Appraisal and Coping. In: Gellman MD, Turner JR, editors. Encyclopedia of Behavioral Medicine. New York, NY: Springer; 2013. p. 1913-5.

97. Misra R, McKean M, West S, Russo T. Academic stress of college students: Comparison of student and faculty perceptions. College student journal. 2000;34:236-45.

98. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. European Jourrnal of Pharmacology. 2003;463(1-3):3-33.

99. Walker DM, Bell MR, Flores C, Gulley JM, Willing J, Paul MJ. Adolescence and Reward: Making Sense of Neural and Behavioral Changes Amid the Chaos. The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2017;37(45):10855-66.

100. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. International journal of environmental research and public health. 2020;17(5).

101. Wu L, Noyan Ashraf MH, Facci M, Wang R, Paterson PG, Ferrie A, et al. Dietary approach to attenuate oxidative stress, hypertension, and inflammation in the cardiovascular system. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004;101(18):7094-9.

102. Matthies H, Frey U, Reymann K, Krug M, Jork R, Schroeder H. Different Mechanisms and Multiple Stages of LTP. In: Ben-Ari Y, editor. Excitatory Amino Acids and Neuronal Plasticity. Boston, MA: Springer US; 1990. p. 359-68.

103. Kulaksızoğlu A. Ergenlik Psikolojisi: Remzi Kitabevi; 2020.

104. Santrock JW. Ergenlik. 14 ed. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2012 2020.

105. Walker DM, Cunningham AM, Gregory JK, Nestler EJ. Long-Term Behavioral Effects of Post-weaning Social Isolation in Males and Females. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2019;13:66.

106. Ladd GW, Ettekal I, Kochenderfer-Ladd B, Rudolph KD, Andrews RK. Relations among chronic peer group rejection, maladaptive behavioral dispositions, and early adolescents' peer perceptions. Child Development. 2014;85(3):971-88.

107. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2000;24(4):417-63.

108. Tirelli E, Laviola G, Adriani W. Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2003;27(1-2):163-78.

109. Scheiner R, Sokolowski MB, Erber J. Activity of cGMP-dependent protein kinase (PKG) affects sucrose responsiveness and habituation in Drosophila melanogaster. Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY). 2004;11(3):303-11.

110. Södersten P. Receptive behavior in developing female rats. Hormones and behavior. 1975;6(4):307-17.

111. Södersten P, Damassa DA, Smith ER. Sexual behavior in developing male rats. Hormones and behavior. 1977;8(3):320-41.

112. Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. Neuroscience. 1989;31(3):571-91.

113. Cohen NJ, Eichenbaum H. The theory that wouldn't die: a critical look at the spatial mapping theory of hippocampal function. Hippocampus. 1991;1(3):265-8.

114. Koshibu K, Levitt P, Ahrens ET. Sex-specific, postpuberty changes in mouse brain structures revealed by three-dimensional magnetic resonance microscopy. NeuroImage. 2004;22(4):1636-45.

115. Matsumoto K, Fujiwara H, Araki R, Yabe T. Post-weaning social isolation of mice: A putative animal model of developmental disorders. Journal of Pharmacological Science. 2019;141(3):111-8.

116. Keesom SM, Morningstar MD, Sandlain R, Wise BM, Hurley LM. Social isolation reduces serotonergic fiber density in the inferior colliculus of female, but not male, mice. Brain Research. 2018;1694:94-103.

117. Arain M, Haque M, Johal L, Mathur P, Nel W, Rais A, et al. Maturation of the adolescent brain. Neuropsychiatric disease and treatment. 2013;9:449-61.

118. Sussman S, Skara S, Ames SL. Substance abuse among adolescents. Substance use & misuse. 2008;43(12-13):1802-28.

119. Luna B. Developmental changes in cognitive control through adolescence. Advances in child development and behavior. 2009;37:233-78.

120. Karatsoreos IN, McEwen BS. Resilience and vulnerability: a neurobiological perspective. F1000prime reports. 2013;5:13.

121. Holder MK, Blaustein JD. Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that alter neurobehavioral processes. Frontiers in neuroendocrinology. 2014;35(1):89-110.

122. Enoch MA. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. Psychopharmacology (Berlin). 2011;214(1):17-31.

123. Garabedian MJ, Harris CA, Jeanneteau F. Glucocorticoid receptor action in metabolic and neuronal function. F1000Research. 2017;6:1208.

124. Lander SS, Linder-Shacham D, Gaisler-Salomon I. Differential effects of social isolation in adolescent and adult mice on behavior and cortical gene expression. Behavioural Brain Research. 2017;316:245-54.

125. Stroud LR, Foster E, Papandonatos GD, Handwerger K, Granger DA, Kivlighan KT, et al. Stress response and the adolescent transition: performance versus peer rejection stressors. Development and psychopathology. 2009;21(1):47-68.

126. McCormick CM, Smith C, Mathews IZ. Effects of chronic social stress in adolescence on anxiety and neuroendocrine response to mild stress in male and female rats. Behavioural Brain Research. 2008;187(2):228-38.

127. Shine R, Olsson M. When to be born? Prolonged pregnancy or incubation enhances locomotor performance in neonatal lizards (Scincidae). Journal of Evolutionary Biology. 2003;16(5):823-32.

128. Colnaghi L, Clemenza K, Groleau SE, Weiss S, Snyder AM, Lopez-Rosas M, et al. Social Involvement Modulates the Response to Novel and Adverse Life Events in Mice. PLOS ONE. 2016;11(9):e0163077.

129. Clemenza K, Weiss SH, Cheslack K, Kandel DB, Kandel ER, Levine AA. Social isolation is closely linked to a marked reduction in physical activity in male mice. Journal of neuroscience research. 2021;99(4):1099-107.

130. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public health reports. 1985;100(2):126-31.

131. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. Medicine and science in sports and exercise. 2009;41(7):1510-30.

132. Sellami M, Gasmi M, Denham J, Hayes LD, Stratton D, Padulo J, et al. Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged: Can

Physical Activity Counteract the Effects of Aging? Frontiers in immunology. 2018;9:2187.

133. Ólafsdóttir KB, Kristjánsdóttir H, Saavedra JM. Effects of Exercise on Depression and Anxiety. A Comparison to Transdiagnostic Cognitive Behavioral Therapy. Community mental health journal. 2018;54(6):855-9.

134. Mikkelsen K, Stojanovska L, Polenakovic M, Bosevski M, Apostolopoulos V. Exercise and mental health. Maturitas. 2017;106:48-56.

135. Liu HL, Zhao G, Zhang H, Shi LD. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. Behavioural brain research. 2013;256:261-72.

136. Ke Z, Yip SP, Li L, Zheng XX, Tong KY. The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on brain-derived neurotrophic factor and motor function recovery: a rat brain ischemia model. PLoS One. 2011;6(2):e16643.

137. Smits JA, Berry AC, Rosenfield D, Powers MB, Behar E, Otto MW. Reducing anxiety sensitivity with exercise. Depression and anxiety. 2008;25(8):689-99.

138. Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, Duman RS. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. Brain Research. 2008;1199:148-58.

139. Falls WA, Fox JH, MacAulay CM. Voluntary exercise improves both learning and consolidation of cued conditioned fear in C57 mice. Behavioural Brain Research. 2010;207:321-31.

140. Burghardt PR, Fulk LJ, Hand GA, Wilson MA. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. Brain Research. 2004;1019(1-2):84-96.

141. Fuss J, Ben Abdallah NM, Vogt MA, Touma C, Pacifici PG, Palme R, et al. Voluntary exercise induces anxiety-like behavior in adult C57BL/6J mice correlating with hippocampal neurogenesis. Hippocampus. 2010;20(3):364-76.

142. Pietropaolo S, Feldon J, Alleva E, Cirulli F, Yee BK. The role of voluntary exercise in enriched rearing: a behavioral analysis. Behavioral neuroscience. 2006;120(4):787-803.

143. Greenwood BN, Foley TE, Day HE, Campisi J, Hammack SH, Campeau S, et al. Freewheel running prevents learned helplessness/behavioral depression: role of dorsal raphe serotonergic neurons. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2003;23(7):2889-98.

144. Lapmanee S, Charoenphandhu J, Charoenphandhu N. Beneficial effects of fluoxetine, reboxetine, venlafaxine, and voluntary running exercise in stressed male rats with anxiety- and depression-like behaviors. Behavioural brain research. 2013;250:316-25.

145. Williams AJ, Umemori H. The best-laid plans go oft awry: synaptogenic growth factor signaling in neuropsychiatric disease. Frontiers in synaptic neuroscience. 2014;6:4.

146. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Annual review of neuroscience. 2001;24:677-736.

147. Portugal GS, Gould TJ. Genetic variability in nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: converging evidence from human and animal research. Behavioural brain research. 2008;193(1):1-16.

148. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nature Reviews Endocrinology. 2012;8(8):457-65.

149. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. Nature reviews Neuroscience. 2001;2(1):24-32.

150. Cassiman D, Denef C, Desmet VJ, Roskams T. Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. Hepatology. 2001;33(1):148-58.

151. Sornelli F, Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Adipose tissue-derived nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: results from experimental stress and diabetes. General physiology and biophysics. 2009;28 Spec No:179-83.

152. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. Nature. 1991;350(6315):230-2.

153. Hofer MM, Barde YA. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. Nature. 1988;331(6153):261-2.

154. Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, Berton O, Galanis V, Gemelli T, et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004;101(29):10827-32.

155. Adlard P, Cotman C. Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. Neuroscience. 2004;124(4):985-92.

156. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. Nature reviews neuroscience. 2008;9(1):58-65.

157. Van der Borght K, Havekes R, Bos T, Eggen BJ, Van der Zee EA. Exercise improves memory acquisition and retrieval in the Y-maze task: relationship with hippocampal neurogenesis. Behavioral neuroscience. 2007;121(2):324.

158. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. Exercise and sport sciences reviews. 2002;30(2):75-9.

159. Gottmann K, Mittmann T, Lessmann V. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. Experimental brain research. 2009;199(3-4):203-34.

160. Leal G, Afonso PM, Salazar IL, Duarte CB. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. Brain Research. 2015;1621:82-101.

161. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors. 2004;22(3):123-31.

162. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacological reviews. 2012;64(2):238-58.

163. Zhang WN, Pothuizen HHJ, Feldon J, Rawlins JNP. Dissociation of function within the hippocampus: effects of dorsal, ventral and complete excitotoxic hippocampal lesions on spatial navigation. Neuroscience. 2004;127(2):289-300.

164. Schuman EM. Neurotrophin regulation of synaptic transmission. Current Opinion in Neurobiology. 1999;9(1):105-9.

165. Mizuno M, Yamada K, Olariu A, Nawa H, Nabeshima T. Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Spatial Memory Formation and Maintenance in a Radial Arm Maze Test in Rats. The Journal of Neuroscience. 2000;20(18):7116.

166. Bothwell M. "NGF, BDNF, NT3, and NT4," in Neurotrophic Factors.Handbook of Experimental Pharmacology. In: Lewin B. D., D. CB, editors. 220. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 3-15.

167. Deinhardt K, Chao MV. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. Neuropharmacology. 2014;76 Pt C(0 0):603-9.

168. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. Nat Rev Neurosci. 2005;6(8):603-14.

169. Roux PP, Barker PA. Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. Progress in neurobiology. 2002;67(3):203-33.

170. Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. Developmental neurobiology. 2010;70(5):304-22.

171. Levi-Montalcini R, Meyer H, Hamburger V. In vitro experiments on the effects of mouse sarcomas 180 and 37 on the spinal and sympathetic ganglia of the chick embryo. Cancer Research. 1954;14(1):49-57.

172. Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic Factors (BDNF and GDNF) and the Serotonergic System of the Brain. Biochemistry Biokhimiia. 2017;82(3):308-17.

173. Kritas SK, Caraffa A, Antinolfi P, Saggini A, Pantalone A, Rosati M, et al. Nerve growth factor interactions with mast cells. International journal of immunopathology and pharmacology. 2014;27(1):15-9.

174. Romon R, Adriaenssens E, Lagadec C, Germain E, Hondermarck H, Le Bourhis X. Nerve growth factor promotes breast cancer angiogenesis by activating multiple pathways. Molecular Cancer. 2010;9(1):157.

175. Cantarella G, Lempereur L, Presta M, Ribatti D, Lombardo G, Lazarovici P, et al. Nerve growth factor-endothelial cell interaction leads to angiogenesis in vitro and in vivo. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2002;16(10):1307-9.

176. Emanueli C, Salis MB, Pinna A, Graiani G, Manni L, Madeddu P. Nerve growth factor promotes angiogenesis and arteriogenesis in ischemic hindlimbs. Circulation. 2002;106(17):2257-62.

177. Seo K, Choi J, Park M, Rhee C. Angiogenesis effects of nerve growth factor (NGF) on rat corneas. Journal of veterinary science. 2001;2(2):125-30.

178. Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. Nature. 1990;344(6264):339-41.

179. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R, 3rd, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. Genomics. 1991;10(3):558-68.

180. Skaper SD. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons. Immunology. 2017;151(1):1-15.

181. Aloe L, Skaper SD, Leon A, Levi-Montalcini R. Nerve growth factor and autoimmune diseases. Autoimmunity. 1994;19(2):141-50.

182. Hellweg R, editor Trophic factors during normal brain aging and after functional damage. Cell and Animal Models in Aging and Dementia Research; 1994 1994//; Vienna: Springer Vienna.

183. Henriksson BG, Söderström S, Gower AJ, Ebendal T, Winblad B, Mohammed AH. Hippocampal nerve growth factor levels are related to spatial learning ability in aged rats. Behavioural Brain Research. 1992;48(1):15-20.

184. Pham TM, Ickes B, Albeck D, Söderström S, Granholm AC, Mohammed AH. Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptors in rats exposed to environmental enrichment for one year. Neuroscience. 1999;94(1):279-86.

185. Dzietko M, Derugin N, Wendland MF, Vexler ZS, Ferriero DM. Delayed VEGF treatment enhances angiogenesis and recovery after neonatal focal rodent stroke. Translational stroke research. 2013;4(2):189-200.

186. Holzer LA, Cör A, Pfandlsteiner G, Holzer G. Expression of VEGF, its receptors, and HIF-1α in Dupuytren's disease. Acta orthopaedica. 2013;84(4):420-5.

187. Morgan R, Kreipke CW, Roberts G, Bagchi M, Rafols JA. Neovascularization following traumatic brain injury: possible evidence for both angiogenesis and vasculogenesis. Neurological research. 2007;29(4):375-81.

188. Arai K, Jin G, Navaratna D, Lo EH. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: neurovascular injury and angiogenic recovery after stroke. The FEBS journal. 2009;276(17):4644-52.

189. Xiong Y, Zhang Y, Mahmood A, Meng Y, Qu C, Chopp M. Erythropoietin mediates neurobehavioral recovery and neurovascular remodeling following traumatic brain injury in rats by increasing expression of vascular endothelial growth factor. Translational stroke research. 2011;2(4):619-32.

190. Shimotake J, Derugin N, Wendland M, Vexler ZS, Ferriero DM. Vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibition promotes cell death and limits endothelial cell proliferation in a neonatal rodent model of stroke. Stroke. 2010;41(2):343-9.

191. Zhao H, Bao XJ, Wang RZ, Li GL, Gao J, Ma SH, et al. Postacute ischemia vascular endothelial growth factor transfer by transferrin-targeted liposomes attenuates ischemic brain injury after experimental stroke in rats. Human gene therapy. 2011;22(2):207-15.

192. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. Nature. 1995;376(6535):62-6.

193. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. Journal of biochemistry and molecular biology. 2006;39(5):469-78.

194. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnürch H, Martinez R, Møller NP, Risau W, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. Cell. 1993;72(6):835-46.

195. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. Nature. 1995;376(6535):66-70.

196. Davis CL, Tomporowski PD, Boyle CA, Waller JL, Miller PH, Naglieri JA, et al. Effects of aerobic exercise on overweight children's cognitive functioning: a randomized controlled trial. Research quarterly for exercise and sport. 2007;78(5):510-9.

197. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. Endocrine Reviews. 1997;18(1):4-25.

198. Levi-Montalcini R, Cohen S. IN VITRO AND IN VIVO EFFECTS OF A NERVE GROWTH-STIMULATING AGENT ISOLATED FROM SNAKE VENOM. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1956;42(9):695-9.

199. Badowska-Szalewska E, Krawczyk R, Ludkiewicz B, Moryś J. The effect of mild stress stimulation on the nerve growth factor (NGF) and tyrosine kinase receptor A (TrkA) immunoreactivity in the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus and hippocampus in aged vs. adult rats. Neuroscience. 2015;290:346-56.

200. von Richthofen S, Lang UE, Hellweg R. Effects of different kinds of acute stress on nerve growth factor content in rat brain. Brain research. 2003;987(2):207-13.

201. Shi S-S, Shao S-h, Yuan B-p, Pan F, Li Z-L. Acute Stress and Chronic Stress Change Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Tyrosine Kinase-Coupled Receptor (TrkB) Expression in Both Young and Aged Rat Hippocampus. Yonsei Medical Journal. 2010;51(5):661-71.

202. Silva R, Martins L, Longatto-Filho A, Almeida OFX, Sousa N. Lithium prevents stress-induced reduction of vascular endothelium growth factor levels. Neuroscience Letters. 2007;429(1):33-8.

203. Gray JD, Milner TA, McEwen BS. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. Neuroscience. 2013;239:214-27.

204. Neto FL, Borges G, Torres-Sanchez S, Mico JA, Berrocoso E. Neurotrophins role in depression neurobiology: a review of basic and clinical evidence. Current neuropharmacology. 2011;9(4):530-52.

205. Cirulli F, Francia N, Berry A, Aloe L, Alleva E, Suomi SJ. Early life stress as a risk factor for mental health: role of neurotrophins from rodents to non-human primates. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2009;33(4):573-85.

206. Nowacka M, Obuchowicz E. BDNF and VEGF in the pathogenesis of stress-induced affective diseases: an insight from experimental studies. Pharmacological reports: PR. 2013;65(3):535-46.

207. Chen Z-Y, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao C-J, et al. Genetic Variant BDNF (Val66Met) Polymorphism Alters Anxiety-Related Behavior. Science. 2006;314(5796):140-3.

208. Rojas Vega S, Knicker A, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. Hormone and metabolic research 2010;42(13):982-6.

209. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. The European journal of neuroscience. 2004;20(10):2580-90.

210. Kim SH, Kim HB, Jang MH, Lim BV, Kim YJ, Kim YP, et al. Treadmill exercise increases cell proliferation without altering of apoptosis in dentate gyrus of Sprague-Dawley rats. Life sciences. 2002;71(11):1331-40.

211. Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, Acikgoz O, Bagriyanik HA, Gonenc S, et al. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. Neuroscience Letters. 2005;383(3):241-5.

212. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 2000.

213. Hamburger V. The history of the discovery of the nerve growth factor. Journal of neurobiology. 1993;24(7):893-7.

214. Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols JA, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. Neuroscience. 2004;124(3):583-91.

215. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. Neuroscience. 2010;167(3):588-97.

216. Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. The European journal of neuroscience. 2008;28(11):2278-87.

217. Borowsky IW CR. Histochemical changes in enzymes of energy metabolism in the dentate gyrus accompany deafferentation and synaptic reorganization. 1989;33(2):253-62.

218. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. Neurochemistry international. 2006;49(4):387-92.

219. Zhu SW, Pham TM, Aberg E, Brené S, Winblad B, Mohammed AH, et al. Neurotrophin levels and behaviour in BALB/c mice: impact of intermittent exposure

to individual housing and wheel running. Behavioural brain research. 2006;167(1):1-8.

220. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. Brain Research. 1996;726(1-2):49-56.

221. Tang K, Xia FC, Wagner PD, Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. Respiratory physiology & neurobiology. 2010;170(1):16-22.

222. Ding YH, Li J, Zhou Y, Rafols JA, Clark JC, Ding Y. Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. Current neurovascular research. 2006;3(1):15-23.

223. Swain RA, Berggren KL, Kerr AL, Patel A, Peplinski C, Sikorski AM. On aerobic exercise and behavioral and neural plasticity. Brain Sciences. 2012;2(4):709-44.

224. Olfert IM, Howlett RA, Wagner PD, Breen EC. Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2010;299(4):R1059-67.

225. Birot OJ, Koulmann N, Peinnequin A, Bigard XA. Exercise-induced expression of vascular endothelial growth factor mRNA in rat skeletal muscle is dependent on fibre type. Journal of physiology. 2003;552(Pt 1):213-21.

226. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. Cell. 2014;157(1):163-86.

227. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. Neurobiology of learning and memory. 2004;82(3):171-7.

228. Hopkins ME, Bucci DJ. BDNF expression in perirhinal cortex is associated with exercise-induced improvement in object recognition memory. Neurobiology of learning and memory. 2010;94(2):278-84.

229. Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. Learning and Motivation. 1981;12:239-60.

230. O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. Behavioural brain research. 2007;176(2):362-6.

231. Mello PB, Benetti F, Cammarota M, Izquierdo I. Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats. Anais da Academia Brasileira de Ciencias. 2008;80(2):301-9.

232. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999;96(23):13427-31.

233. Leasure JL, Jones M. Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. Neuroscience. 2008;156(3):456-65.

234. Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, Fleshner M. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2000;279(4):R1321-9.

235. Dishman RK, Renner KJ, Youngstedt SD, Reigle TG, Bunnell BN, Burke KA, et al. Activity wheel running reduces escape latency and alters brain monoamine levels after footshock. Brain research bulletin. 1997;42(5):399-406.

236. Altman J, Das GD. Postnatal Neurogenesis in the Guinea-pig. Nature. 1967;214(5093):1098-101.

237. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nature medicine. 1998;4(11):1313-7.

238. Nottebohm F. Neuronal replacement in adult brain. Brain research bulletin. 2002;57(6):737-49.

239. Nottebohm F. Why are some neurons replaced in adult brain? The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2002;22(3):624-8.

240. Kerr AL, Swain RA. Rapid cellular genesis and apoptosis: effects of exercise in the adult rat. Behavioral neuroscience. 2011;125(1):1-9.

241. Anderson B, Greenwood S, McCloskey D. Exercise as an Intervention for the Age-Related Decline in Neural Metabolic Support. Frontiers in Aging Neuroscience. 2010;2.

242. Kerr AL, Steuer EL, Pochtarev V, Swain RA. Angiogenesis but not neurogenesis is critical for normal learning and memory acquisition. Neuroscience. 2010;171(1):214-26.

243. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. science. 2003;301(5634):805-9.

244. Kee N, Teixeira CM, Wang AH, Frankland PW. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. Nature Neuroscience. 2007;10(3):355-62.

245. Hu M, Sun YJ, Zhou QG, Chen L, Hu Y, Luo CX, et al. Negative regulation of neurogenesis and spatial memory by NR2B-containing NMDA receptors. Journal of neurochemistry. 2008;106(4):1900-13.

246. Hastings NB, Gould E. Rapid extension of axons into the CA3 region by adult-generated granule cells. The Journal of comparative neurology. 1999;413(1):146-54.

247. Zhao C, Teng EM, Summers RG, Jr., Ming GL, Gage FH. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2006;26(1):3-11.

248. Hall JE, Hall ME. Guyton Tıbbi Fizyoloji. 14 ed. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2021. 1158 p.

249. van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2005;25(38):8680-5.

250. Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Motor-skill learning: changes in synaptic organization of the rat cerebellar cortex. Neurobiology of learning and memory. 1996;66(2):221-9.

251. Black JE, Sirevaag AM, Greenough WT. Complex experience promotes capillary formation in young rat visual cortex. Neuroscience letters. 1987;83(3):351-5.

252. Oliff HS, Berchtold NC, Isackson P, Cotman CW. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. Brain research Molecular brain research. 1998;61(1-2):147-53.

253. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. Nature genetics. 2004;36(8):827-35.

254. Amaral D, Lavenex P. Hippocampal neuroanatomy. The hippocampus book. New York, NY, US: Oxford University Press; 2007. p. 37-114.

255. Sweatt JD. Hippocampal function in cognition. Psychopharmacology. 2004;174(1):99-110.

256. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. Physiological reviews. 2004;84(1):87-136.

257. Prefrontal Cortex, Hippocampus, and the Biology of Explicit Memory Storage. Principles of Neural Science, Fifth Edition. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2014.

258. Sweatt JD. Studies of Human Learning and Memory. Mechanism of Memory 2nd ed China: Elsevier. 2010:25-47.

259. Kiernan JA. Anatomy of the temporal lobe. Epilepsy research and treatment. 2012;2012:176157.

260. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. Neurology. 1999;53(6):1292-9.

261. Rezakİ M, ÖZen NE. Prefrontal korteks: bellek işlevi ve bunama ile ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi. 2007;18(3):262-9.

262. Quirk GJ, Beer JS. Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. Current Opinion in Neurobiology. 2006;16(6):723-7.

263. Fone KC, Porkess MV. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(6):1087-102.

264. Kim YP, Kim HB, Jang MH, Lim BV, Kim YJ, Kim H, et al. Magnitude- and time-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. International Journal of Sports Medicine. 2003;24(2):114-7.

265. Benite-Ribeiro SA, Santos JM, Duarte JA. Moderate physical exercise attenuates the alterations of feeding behaviour induced by social stress in female rats. Cell Biochem Funct. 2014;32(2):142-9.

266. Johnson RA. Voluntary Running-Wheel Activity, Arterial Blood Gases, and Thermal Antinociception in Rats after 3 Buprenorphine Formulations. ournal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS. 2016;55(3):306-11.

267. Hall CS. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. Journal of Comparative Psychology. 1934;18(3):385–403.

268. Soubrie P, Wlodaver C, Schoonhoed L, Simon P, Boissier JR. Preselection of animals in studies of anti-anxiety drugs. Journal of Pharmacological Science. 1974;13(8):719-28.

269. Hall CS. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. Journal of Comparative Psychology. 1934;18:385-403.

270. Salam J, Fox J, DeTroy E, Guignon M, Wohl D, Falls W. Voluntary exercise in C57 mice is anxiolytic across several measures of anxiety. Behavioural Brain Research. 2009;197:31-40.

271. Li C, Liu Y, Yin S, Lu C, Liu D, Jiang H, et al. Long-term effects of early adolescent stress: dysregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and central corticotropin releasing factor receptor 1 expression in adult male rats. Behav Brain Res. 2015;288:39-49.

272. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. Eur J Pharmacol. 2003;463(1-3):3-33.

273. C. B. Handbook of Molecular-Genetic Techniques for Brain and Behavior Research: Techniques in the Behavioral and Neural Sciences. Crusio WE GR, editor. Amsterdam: Elsevier; 1999. 739-49 p.

274. Montgomery KC. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. Journal of Comparative Psychology. 1955;48(4):254-60.

275. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. J Neurosci Methods. 1985;14(3):149-67.

276. Handley SL, Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 1984;327(1):1-5.

277. Wall PM, Messier C. Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2001;25(3):275-86.

278. Bromley-Brits K, Deng Y, Song W. Morris water maze test for learning and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. J Vis Exp. 2011(53).

279. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. Journal of neuroscience methods. 1984;11(1):47-60.

280. Dalkïran B, Açikgöz B, Dayi A. Behavioral tests used in the evaluation of learning and memory in experimental animals. Journal of Basic and Clinical Health Sciences. 2022.

281. Branchi I, Ricceri L. Scoring learning and memory in developing rodents. Current protocols in toxicology. 2006;Chapter 13:Unit13.1.

282. Tanila H. Testing cognitive functions in rodent disease models: Present pitfalls and future perspectives. Behav Brain Res. 2018;352:23-7.

283. Mifflin MA, Winslow W, Surendra L, Tallino S, Vural A, Velazquez R. Sex differences in the IntelliCage and the Morris water maze in the APP/PS1 mouse model of amyloidosis. Neurobiol Aging. 2021;101:130-40.

284. Quillfeldt JA. Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats. In: Andersen ML, Tufik S, editors. Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 271-311.

285. Vorhees CV, Williams MT. Assessing spatial learning and memory in rodents. Ilar j. 2014;55(2):310-32.

286. Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. Learning and Motivation. 1981;12(2):239-60.

287. McDonald RJ, Hong NS, Devan BD. The challenges of understanding mammalian cognition and memory-based behaviours: an interactive learning and memory systems approach. Neurosci Biobehav Rev. 2004;28(7):719-45.

288. Kaltwasser MT. Startle-inducing acoustic stimuli evoke ultrasonic vocalization in the rat. Physiology and Behaviour. 1990;48(1):13-7.

289. Jelen P, Soltysik S, Zagrodzka J. 22-kHz ultrasonic vocalization in rats as an index of anxiety but not fear: behavioral and pharmacological modulation of affective state. Behavioural Brain Research. 2003;141(1):63-72.

290. Portfors CV. Types and functions of ultrasonic vocalizations in laboratory rats and mice. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS. 2007;46(1):28-34.

291. Brudzynski SM. Pharmacological and behavioral characteristics of 22 kHz alarm calls in rats. Neuroscience Biobehavioral Reviews. 2001;25(7-8):611-7.

292. Knutson B, Burgdorf J, Panksepp J. Anticipation of play elicits high-frequency ultrasonic vocalizations in young rats. Journal of comparative psychology. 1998;112(1):65.

293. Panksepp J, Burgdorf J. 50-kHz chirping (laughter?) in response to conditioned and unconditioned tickle-induced reward in rats: effects of social housing and genetic variables. Behavioural brain research. 2000;115(1):25-38.

294. Sales GD. Ultrasound and aggressive behaviour in rats and other small mammals. Animal behaviour. 1972;20(1):88-100.

295. Kisko TM, Himmler BT, Himmler SM, Euston DR, Pellis SM. Are 50-kHz calls used as play signals in the playful interactions of rats? II. Evidence from the effects of devocalization. Behavioural processes. 2015;111:25-33.

296. Wöhr M, Schwarting RK. Ultrasonic communication in rats: can playback of 50-kHz calls induce approach behavior? PloS one. 2007;2(12):e1365.

297. Van der Poel AM, Miczek KA. Long ultrasonic calls in male rats following mating, defeat and aversive stimulation: Frequency modulation and bout structure. Behaviour. 1991;119:127-42.

298. Wöhr M, Borta A, Schwarting RK. Overt behavior and ultrasonic vocalization in a fear conditioning paradigm: a dose-response study in the rat. Neurobiology of learning and memory. 2005;84(3):228-40.

299. Dunn AL, Reigle TG, Youngstedt SD, Armstrong RB, Dishman RK. Brain norepinephrine and metabolites after treadmill training and wheel running in rats. Medicine and science in sports and exercise. 1996;28(2):204-9.

300. Paluska SA, Schwenk TL. Physical activity and mental health: current concepts. Sports Medicine. 2000;29(3):167-80.

301. Carek PJ, Laibstain SE, Carek SM. Exercise for the treatment of depression and anxiety. International journal of psychiatry in medicine. 2011;41(1):15-28.

302. Koyuncuoğlu T, Sevim H, Çetrez N, Meral Z, Gönenç B, Kuntsal Dertsiz E, et al. High intensity interval training protects from Post Traumatic Stress Disorder induced cognitive impairment. Behavioural brain research. 2021;397:112923.

303. Ozbeyli D, Gokalp AG, Koral T, Ocal OY, Dogan B, Akakin D, et al. Protective effect of exercise and sildenafil on acute stress and cognitive function. Physiology & behavior. 2015;151:230-7.

304. Wable GS, Min JY, Chen YW, Aoki C. Anxiety is correlated with running in adolescent female mice undergoing activity-based anorexia. Behavioral neuroscience. 2015;129(2):170-82.

305. Motaghinejad M, Fatima S, Karimian M, Ganji S. Protective effects of forced exercise against nicotine-induced anxiety, depression and cognition impairment in rat. Journal of basic and clinical physiology and pharmacology. 2016;27(1):19-27.

306. Evans J, Sun Y, McGregor A, Connor B. Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behaviour in a social isolation rodent model of chronic stress. Neuropharmacology. 2012;63(8):1315-26.

307. Cevik OS, Sahin L, Tamer L. Long term treadmill exercise performed to chronic social isolated rats regulate anxiety behavior without improving learning. Life sciences. 2018;200:126-33.

308. Wöhr M, Schwarting RK. Affective communication in rodents: ultrasonic vocalizations as a tool for research on emotion and motivation. Cell and tissue research. 2013;354(1):81-97.

309. Burgdorf J, Knutson B, Panksepp J. Anticipation of rewarding electrical brain stimulation evokes ultrasonic vocalization in rats. Behavioral Neuroscience. 2000;114(2):320-7.

310. Schwarting RKW, Jegan N, Wöhr M. Situational factors, conditions and individual variables which can determine ultrasonic vocalizations in male adult Wistar rats. Behavioural Brain Research. 2007;182:208-22.

311. Wöhr M, Schwarting RK. Maternal care, isolation-induced infant ultrasonic calling, and their relations to adult anxiety-related behavior in the rat. Behavioral neuroscience. 2008;122(2):310-30.

312. Kohn N, Hermans EJ, Fernández G. Cognitive benefit and cost of acute stress is differentially modulated by individual brain state. Social cognitive and affective neuroscience. 2017;12(7):1179-87.

313. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. Nature reviews Neuroscience. 2000;1(3):191-8.

314. Bekinschtein P, Oomen CA, Saksida LM, Bussey TJ. Effects of environmental enrichment and voluntary exercise on neurogenesis, learning and memory, and pattern separation: BDNF as a critical variable? Seminars in cell & developmental biology. 2011;22(5):536-42.

315. Torasdotter M, Metsis M, Henriksson BG, Winblad B, Mohammed AH. Environmental enrichment results in higher levels of nerve growth factor mRNA in the rat visual cortex and hippocampus. Behavioural brain research. 1998;93(1-2):83-90.

316. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. Clinical science 2006;110(2):167-73.

317. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. Molecular psychiatry. 2000;5(6):578-93.

318. McCloskey DP, Croll SD, Scharfman HE. Depression of synaptic transmission by vascular endothelial growth factor in adult rat hippocampus and evidence for increased efficacy after chronic seizures. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2005;25(39):8889-97.

319. Gormanns P, Mueller NS, Ditzen C, Wolf S, Holsboer F, Turck CW. Phenome-transcriptome correlation unravels anxiety and depression related pathways. The Journal of Psychiatric Research. 2011;45(7):973-9.

320. Sun Y, Evans J, Russell B, Kydd R, Connor B. A benzodiazepine impairs the neurogenic and behavioural effects of fluoxetine in a rodent model of chronic stress. Neuropharmacology. 2013;72:20-8.

321. Caliskan H, Akat F, Tatar Y, Zaloglu N, Dursun AD, Bastug M, et al. Effects of exercise training on anxiety in diabetic rats. Behavioural brain research. 2019;376:112084.

322. Butler TR, Carter E, Weiner JL. Adolescent social isolation does not lead to persistent increases in anxiety- like behavior or ethanol intake in female long-evans rats. Alcoholism, clinical and experimental research. 2014;38(8):2199-207.

323. Bourke CH, Neigh GN. Behavioral effects of chronic adolescent stress are sustained and sexually dimorphic. Hormones and behavior. 2011;60(1):112-20.

324. Parsana AJ, Li N, Brown TH. Positive and negative ultrasonic social signals elicit opposing firing patterns in rat amygdala. Behavioural brain research. 2012;226(1):77-86.

325. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, et al. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. Nature. 1996;383(6603):812-5.

326. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 1998;18(1):411-8.

327. Heyse NC, Brenes JC, Schwarting RKW. Exercise reward induces appetitive 50-kHz calls in rats. Physiology & Behavior. 2015;147:131-40.

328. Sherwin CM. Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. Animal Behaviour. 1998;56(1):11-27.

329. Garland T, Jr., Schutz H, Chappell MA, Keeney BK, Meek TH, Copes LE, et al. The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives. Journal of Experimental Biology. 2011;214(2):206-29.

330. Novak CM, Burghardt PR, Levine JA. The use of a running wheel to measure activity in rodents: Relationship to energy balance, general activity, and reward. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2012;36(3):1001-14.

331. Scaccianoce S, Del Bianco P, Paolone G, Caprioli D, Modafferi AME, Nencini P, et al. Social isolation selectively reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor without altering plasma corticosterone. Behavioural Brain Research. 2006;168(2):323-5.

332. Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. Biological psychiatry. 2004;55(7):708-14.

333. Malberg JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN. 2004;29(3):196-205.

334. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN. 2004;29(6):417-26.

335. Branchi I, D'Andrea I, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, Alleva E. Early social enrichment shapes social behavior and nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in the adult mouse brain. Biological psychiatry. 2006;60(7):690-6.

336. Han X, Wang W, Xue X, Shao F, Li N. Brief social isolation in early adolescence affects reversal learning and forebrain BDNF expression in adult rats. Brain Research Bulletin. 2011;86(3-4):173-8.

337. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. Journal of Neuroscience. 2005;25(17):4217-21.

338. Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. Molecular psychiatry. 2007;12(7):656-70.

339. Liu HX, Zhang JJ, Zheng P, Zhang Y. Altered expression of MAP-2, GAP-43, and synaptophysin in the hippocampus of rats with chronic cerebral hypoperfusion correlates with cognitive impairment. Brain research Molecular brain research. 2005;139(1):169-77.

340. Mitchelmore C, Gede L. Brain Derived Neurotrophic Factor: epigenetic regulation in psychiatric disorders. Brain research. 2014;1586:162-72.

341. Cirulli F, Berry A, Alleva E. Early disruption of the mother-infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2003;27(1-2):73-82.

342. Meng Q, Li N, Han X, Shao F, Wang W. Effects of adolescent social isolation on the expression of brain-derived neurotrophic factors in the forebrain. European journal of pharmacology. 2011;650(1):229-32.

343. Badowska-Szalewska E, Ludkiewicz B, Krawczyk R, Melka N, Moryś J. Comparison of the influence of two models of mild stress on hippocampal brain-derived neurotrophin factor (BDNF) immunoreactivity in old age rats. Acta neurobiologiae experimentalis. 2017;77(1):68-76.

344. Fuchikami M, Morinobu S, Kurata A, Yamamoto S, Yamawaki S. Single immobilization stress differentially alters the expression profile of transcripts of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and histone acetylation at its promoters in the rat hippocampus. The international journal of neuropsychopharmacology. 2009;12(1):73-82.

345. Molteni R, Calabrese F, Cattaneo A, Mancini M, Gennarelli M, Racagni G, et al. Acute stress responsiveness of the neurotrophin BDNF in the rat hippocampus is modulated by chronic treatment with the antidepressant duloxetine. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2009;34(6):1523-32.

346. Choy KH, de Visser Y, Nichols NR, van den Buuse M. Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: effects on learning and memory. Hippocampus. 2008;18(7):655-67.

347. Markostamou I, Ioannidis A, Dandi E, Mandyla MA, Nousiopoulou E, Simeonidou C, et al. Maternal separation prior to neonatal hypoxia-ischemia: Impact on emotional aspects of behavior and markers of synaptic plasticity in hippocampus. International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience. 2016;52:1-12.

348. Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek BA, Riva MA. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. Molecular psychiatry. 2002;7(6):609-16.

349. Lakshminarasimhan H, Chattarji S. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. PLoS One. 2012;7(1):e30481.

350. Pardon M-C, Sarmad S, Rattray I, Bates TE, Scullion GA, Marsden CA, et al. Repeated novel cage exposure-induced improvement of early Alzheimer's-like

cognitive and amyloid changes in TASTPM mice is unrelated to changes in brain endocannabinoids levels. Neurobiology of aging. 2009;30(7):1099-113.

351. Récamier-Carballo S, Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C. Maternal separation induces long-term effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor levels on the frontal cortex, amygdala, and hippocampus: differential effects after a stress challenge. Behavioural pharmacology. 2017;28(7):545-57.

352. Wang Q, Shao F, Wang W. Maternal separation produces alterations of forebrain brain-derived neurotrophic factor expression in differently aged rats. Frontiers in molecular neuroscience. 2015;8:49.

353. Dandi E, Kalamari A, Touloumi O, Lagoudaki R, Nousiopoulou E, Simeonidou C, et al. Beneficial effects of environmental enrichment on behavior, stress reactivity and synaptophysin/BDNF expression in hippocampus following early life stress. International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience. 2018;67:19-32.

354. Ray MT, Shannon Weickert C, Webster MJ. Decreased BDNF and TrkB mRNA expression in multiple cortical areas of patients with schizophrenia and mood disorders. Translational psychiatry. 2014;4(5):e389.

355. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. Behavioural pharmacology. 2007;18(5-6):391-418.

356. Sakhaie N, Sadegzadeh F, Mohammadnia A, Dadkhah M, Saadati H. Sex-dependent effects of postweaning exposure to an enriched environment on novel objective recognition memory and anxiety-like behaviors: The role of hippocampal BDNF level. International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience. 2020.

357. Plaschke K, Staub J, Ernst E, Marti HH. VEGF overexpression improves mice cognitive abilities after unilateral common carotid artery occlusion. Experimental neurology. 2008;214(2):285-92.

358. Uysal N, Sisman AR, Dayi A, Ozbal S, Cetin F, Baykara B, et al. Acute footshock-stress increases spatial learning-memory and correlates to increased hippocampal BDNF and VEGF and cell numbers in adolescent male and female rats. Neuroscience letters. 2012;514(2):141-6.

359. Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis. Hippocampus. 2006;16(3):233-8.

360. Chowdhury TG, Fenton AA, Aoki C. Effects of adolescent experience of food restriction and exercise on spatial learning and open field exploration of female rats. Hippocampus. 2021;31(2):170-88.

8. EKLER

EK 1: HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU KARARI



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340 Inciraltı İzmir-232 4122334

Gündem No/Toplantı No/Yıl : 07/15/2021
Toplantı Tarihi : 29 Eylül 2021

Sayın, Doç. Dr. Ayfer DAYI
DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

56/2021 Protokol No'lu: Yürütücüsü olduğunuz "**Kronik Sosyal İzolasyona Maruz Kalan Adölesan Erkek Sıçanlarda Gönüllü Ve Gönülsüz Egzersizin: Kognitif Fonksiyonlar, Anksiyete Ve Beyindeki Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi** " isimli, Sinem TAŞYÜREK, İlkay AKSU, Müge KİRAY, Bahar DALKIRAN, Burcu AÇIKGÖZ, Amaç KİRAY, Helin DEMİRTAŞ, Deniz KOÇ, Ayça ARSLANKIRAN'ın araştırıcı olduğu, 38 adet Sprague-Dawley erkek sıçan talep edilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

EK 2: ARBİS ÖZGEÇMİŞİ



AYÇA ARSLANKIRAN

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

01 Eylül 2021 - Şu Anda (1 yıl 11 ay)
Lisans, Uzaktan Öğretim, GAZİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
FEN FAKÜLTESİ, MATEMATİK BÖLÜMÜ

02 Ekim 2020 - Şu Anda (2 yıl 10 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, FİZYOLOJİ (YL) (TEZLİ)
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.68 / 4.0

01 Eylül 2016 - 01 Ocak 2020 (3 yıl 5 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON BÖLÜMÜ
Diploma Numarası: 2206110072
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.64 / 4.0

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: Orta, Yazma: Orta, Konuşma: Orta)

FRANSIZCA (Okuma: Başlangıç, Yazma: Başlangıç, Konuşma: Başlangıç)

Ar-Ge Yetkinlik

Bildiriler

H. DEMİRTAŞ, B. AÇIKGÖZ, A. ARSLANKIRAN, B. DALKIRAN, İ. AKSU, M. KİRAY, A. DAYI & A. KİRAY, EFFECTS OF OXYTOCIN ON ANXIETY, COGNİTİVE FUNCTIONS AND NEUROTHROPHIC FACTORS IN THE BRAIN IN AGED FEMALE RATS EXPOSED TO CHRONIC SOCIAL ISOLATION, Poster Sunumu, FABBS, 08 Temmuz 2023, 12

Temmuz 2023.

B. AÇIKGÖZ, H. DEMİRTAŞ, A. ARSLANKIRAN, B. DALKIRAN, A. KİRAY, A. DAYI & M. KİRAY, Effects of oxytocin on neuroinflammation and postsynaptic proteins in the amygdala of socially isolated aged female rats, Poster Sunumu, FABBS, 08 Temmuz 2023, 12 Temmuz 2023.

A. ARSLANKIRAN, H. DEMİRTAŞ, B. AÇIKGÖZ, B. DALKIRAN, M. KİRAY, İ. AKSU, A. KİRAY & A. DAYI, KRONİK SOSYAL İZOLASYONA MARUZ KALAN ADÖLESAN ERKEK SIÇANLARDA GÖNÜLLÜ VE GÖNÜLSÜZ EGZERSİZİN; KOGNİTİF FONKSİYONLAR, ANKSİYETE VE BEYİNDEKİ NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİSİ, Özet Bildiri, 20. Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi, 28 Kasım 2022, 01 Aralık 2022.

Ödüller

Diğer, Uluslararası, Fiziksel Aktivite ve Sağlık En İyi Sözel Bildiri Ödülü, KRONİK SOSYAL İZOLASYONA MARUZ KALAN ADÖLESAN ERKEK SIÇANLARDA GÖNÜLLÜ VE GÖNÜLSÜZ EGZERSİZİN; KOGNİTİF FONKSİYONLAR, ANKSİYETE VE BEYİNDEKİ NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİSİ, Ödül Alınan Kurum: SPOR BİLİMLERİ DERNEĞİ, TÜRKİYE, 01 Aralık 2022.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0